

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

THÈSE

N°

252

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 15 mars 1899, à 1 heure

Par ABEL VIOLETTE

Né à Ramecourt (Pas-de-Calais)

Ancien externe des hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CRITIQUE

DU TRAITEMENT DU TÉTANOS

PAR LES ANTITOXINES

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges : MM. } TILLAUX, professeur.
 } WURTZ et LEGUEU, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.

PARIS

JOUBE ET BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1899

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1899

— THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 15 mars 1899, à 1 heure

Par ABEL VIOLETTE

Né à Ramecourt (Pas-de-Calais)
Ancien externe des hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CRITIQUE
DU TRAITEMENT DU TÉTANOS
PAR LES ANTITOXINES

Président : M. LANDOUZY, professeur.

*Juges : MM. } TILLAUX, professeur.
 } WURTZ et LEGUEU, agrégés.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical.



PARIS

JOUVE ET BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
15, RUE FACINE, 15

1899

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie.	FARABEUF.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.	BOUCHARD.
Pathologie médicale.	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.	DEBOVE.
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE.
Histologie.	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Matière médicale et pharmacologie.	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	LANDOUZY.
Médecine légale.	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	N.....
Clinique médicale.	CHANTEMESSE
Maladie des enfants.	POTAIN.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.	JACCOUD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	HAYEM.
Clinique des maladies du système nerveux.	DIEULAFOY.
Clinique chirurgicale.	GRANCHER.
Clinique ophtalmologique.	JOFFROY.
Clinique des maladies des voies urinaires.	FOURNIER.
Clinique d'accouchements.	RAYMOND.
	BERGER.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
	PANAS.
	GUYON.
	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DESGREZ	LEJARS	THIROLOIX
ACHARD.	DUPRE	LEPAGE	THOINOT
ALBARRAN.	FAURE	MARFAN	VAQUEZ
ANDRE	GAUCHER	MAUCLAIRE	VARNIER
BONNAIRE	GILLES DE LA	MENETRIER	WALLICH
BROCA (Aug.)	TOURETTE	MERY	WALTHER
BROCA (André).	HARTMANN	ROGER	WIDAL
DHARRIN	LANGLOIS	SEBILEAU	WURTZ
CHASSEVANT	LAUNOIS	TEISSIER	
CELBET	LEGUEU	THIERRY	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS

MEIS ET AMICIS

A LA MÉMOIRE DE MON MAITRE

LE DOCTEUR HANOT

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR LANDOUZY

Officier de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de thérapeutique à la faculté de Médecine de Paris

Médecin à l'hôpital Laënnec.

PRÉFACE

Lorsqu'un candidat est sur le point de soutenir sa thèse, il est de tradition qu'il profite de cette occasion pour remercier ses maîtres et amis. Moins que tout autre j'y manquerai, car mes dettes de reconnaissance sont bien lourdes et si je ne puis les acquitter, je veux au moins témoigner toute ma gratitude à ceux qui m'ont soutenu dans mes études, guidé de leurs conseils ou honoré de leur amitié.

A mes premiers maîtres dans les hôpitaux, MM. les D^{rs} Richelot, Landouzy, Variot et Lucas-Championnière, je dirai le gré infini que je leur sais pour les premiers éléments de clinique qu'ils m'ont appris. Je dois particulièrement adresser l'expression de ma profonde reconnaissance à M. le D^r Variot qui non content de me prodiguer ses encouragements et ses leçons, me soigna, lors d'une maladie que je fis, avec un dévouement admirable.

MM. les D^{rs} Landouzy, Jaccoud, Routier et Pinard, dont je fus le stagiaire, peuvent être assurés que je garderai éternellement la souvenance de leurs belles leçons ou de leurs précieux conseils ; si je dois être un médecin véritablement digne de ce nom, à eux en reviendra l'honneur, car ils m'auront façonné à leur image. Qu'on

me permette d'adresser un souvenir ému à la mémoire de mon maître le savant D^r Hanot, dans le service de qui je fus élève en 1896 ; on ne sera pas surpris si je dis que, aussi grand clinicien qu'il était savant distingué, il m'apprit, non plus les principes, mais les finesses de l'auscultation.

Je dois dire également toute ma reconnaissance à mes maîtres dans l'externat, à M. le D^r Brocq de qui j'appris ce que je sais de dermatologie et de vénéréologie, à M. le D^r Chaput, dont seule la bienveillance à mon égard peut égaler la science chirurgicale et qui voudra bien voir en ces quelques mots comme un faible gage de mon inaltérable attachement.

A tous ceux qui m'ont apporté une aide ou un encouragement pour mener à bien ce travail, en particulier à MM. les D^{rs} Roger, Richelot, Beurnier, Folet (de Lille), Bousquet (de Clermont-Ferrand), Veillon, chef du laboratoire de M. Grancher et à M. Veau, interne à Laënnec, merci ; ils ont singulièrement facilité ma tâche et volontiers je reconnais que si ma thèse présente quelque point intéressant, tout le mérite leur appartient.

Je ne voudrais point terminer cette préface sans dire à M. le Professeur Landouzy combien je suis sensible à l'honneur qu'il m'a fait d'accepter la présidence de cette thèse ; je voudrais le remercier et lui dire ma reconnaissance, je voudrais la lui prouver, mais pour cela je n'ai rien trouvé de mieux que de lui dédier ce travail comme un témoignage permanent de ma profonde admiration.

CONTRIBUTION A L'ETUDE CRITIQUE
DU TRAITEMENT DU TÉTANOS

Par les antitoxines

INTRODUCTION.

Devant les résultats satisfaisants donnés par la sérothérapie préventive dans le tétanos, mais peu encourageants lorsqu'elle cherche à être curative, nous avons pensé qu'un travail sur cette question viendrait à son heure : c'est pourquoi nous l'avons entrepris comme sujet de notre thèse.

Nous avons voulu, nous plaçant à un point de vue théorique pur dans la première partie de notre thèse, rechercher le pourquoi et le comment des choses. Nous avons voulu voir si, ce qu'il y a de connu comme ce qu'il y a d'hypothétique dans l'histoire de la toxine tétanique et de l'immunisation dans le tétanos, ne nous four-

nirait pas l'explication des résultats donnés par les différentes sérothérapies (préventive, curative sous-cutanée et curative intra-cérébrale). Et en tout cas, si notre travail ne donne pas la solution de ce problème, il aura au moins le mérite d'être un exposé résumé de l'état actuel de la science sur ce point, en même temps que, par les observations déjà nombreuses qui y sont jointes, il éclairera le médecin sur la valeur de la méthode intra-cérébrale toute neuve de MM. Roux et Borrel.

Voici d'ailleurs quel sera notre plan: nous dirons d'abord ce que nous savons de la toxine tétanique, puis nous parlerons de l'immunisation active et de l'immunisation passive; enfin nous terminerons par le côté pratique, par les applications à la clinique humaine, pour porter ensuite nos conclusions.

Mais avant d'aborder l'histoire de la toxine tétanique, il nous semble utile d'exposer brièvement comment on arriva à sa notion et à sa découverte, c'est-à-dire de remonter jusqu'à Nicolaïer. C'est en effet à Nicolaïer qu'est due la découverte du bacille tétanique. Bien avant lui, sans doute, on soutenait la nature infectieuse du tétanos (Simpson 1854, Betoli 1859, Billroth et Antoine, Rose 1868, Arloing et Tripier 1869, Nocard 1882); Carle et Rattone l'avaient même prouvée presque au moment où il faisait sa découverte (1884). Mais c'est à lui que revient l'honneur d'avoir apporté la preuve décisive en faisant connaître en 1884 l'agent producteur du tétanos. Il ne put ni l'isoler ni le cultiver à l'état pur, et ce fut seulement cinq années plus tard (1889) que Kitasato y parvint.

Voici rapidement les principaux caractères du bacille

Nicolaïer-Kitasato. Il est anaérobie; la température qui lui est la plus favorable est 37°; on voit donc quel excellent milieu est pour lui à ce point de vue le corps humain. Morphologiquement il ressemble à une épingle, à un clou, à une baguette de tambour et est mobile. Certaines influences, le chauffage, par exemple, détruisent la vitalité de sa portion linéaire, et il ne reste plus que la tête de cette épingle ou spore tétanique qui, elle, est très virulente et très résistante aux antiseptiques et à la chaleur. Les cultures de bacilles donnent le tétanos à des doses infinitésimales. La vitalité des spores tétaniques dans les cultures ou dans les tissus peut persister encore au bout de six à sept mois et plus. Le bacille se transmet par une plaie quelconque, par une solution de continuité de la peau ou d'une muqueuse, mais il reste cantonné dans la plaie, (d'où il disparaît même rapidement ne laissant que des spores) et ne diffuse dans les organes et dans le sang qu'après la mort.

Sa virulence est exaltée par des passages successifs sur les animaux, par son association avec le micrococcus prodigiosus ou autres espèces aérobies. C'est un microbe tellurique; il pullule dans le fumier, les excréments d'animaux, et en particulier du cheval, ce qui a donné naissance à l'origine équine du tétanos (Verneuil). La spore tétanique est très abondante dans la nature et pourtant le tétanos est une complication relativement rare des plaies. Cela tient à ce que seule, débarrassée de ses toxines, elle ne se développe pas dans les tissus sains, demandant pour proliférer, des plaies profondes, anfractueuses, à l'abri de l'air.

En un mot, il faut au bacille de Nicolaïer Kitasato pour qu'il puisse tétaniser un organisme, certaines conditions prédisposantes placées sous la dépendance de la blessure et de son siège (gravité des plaies des doigts et des orteils) du blessé (nègres plutôt que blancs ; hommes plutôt que femmes, adultes plutôt qu'enfants) ; du milieu (plus fréquent dans les pays équatoriaux, ou chez les blessés le soir d'une bataille après l'excitation du combat) ou de son association à d'autres microbes (Vaillard et Rouget) ou à sa toxine.

Nous connaissons maintenant le bacille du tétanos et les conditions étiologiques nécessaires à son développement ; nous allons maintenant étudier le mécanisme de son action et voir comment et par quel intermédiaire il agit sur un organisme et provoque les symptômes de l'infection, en particulier le principal de tous, la contraction. Nous arrivons donc naturellement à la toxine tétanique, c'est-à-dire au produit d'excrétion ou de sécrétion du bacille tétanique.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

TOXINE TÉTANIQUE

Historique. — Soupçonné déjà par Nicolaïer qui pensait que son bacille, ne se généralisant pas dans l'organisme, devait sécréter *in loco* un poison soluble, producteur des contractures par sa diffusion, la toxine tétanique fut isolée des cultures pures du bacille en 1890 par Knud Faber. Pourtant avant lui Brieger avait isolé de cultures impures, trois ptomaïnes dont il ne put déterminer la composition chimique, et qu'il appela, la première, qui engendrait le tétanos classique et donnait la mort, tétanine; la seconde qui provoquait des accès convulsifs et la paralysie complète, tétano-toxine; enfin, la troisième qui, outre ces phénomènes convulsifs, déterminait du ptyalisme, spasmotoxine.

En 1890 parurent encore, outre le travail de Knud Faber, dont toutes les expériences avaient été faites en 1889, celui de Brieger et Fraenkel, celui de Tizzoni et Cattani.

Pour Brieger et Fraenkel la toxine, avec laquelle ils avaient provoqué des contractures, était de nature albumineuse. Knud Faber, qui avait obtenu sa toxine en filtrant sur une bougie Chamberland une culture pure, en bouillon, de bacilles tétaniques, était arrivé aux conclusions suivantes : le liquide, produit de filtration, injecté à doses infinitésimales, provoquait les mêmes effets, c'est-à-dire tous les symptômes tétaniques, que l'inoculation de la culture complète, alors que l'injection intraveineuse donnait un tétanos généralisé d'emblée ; enfin un chauffage de cinq minutes à $+ 65^{\circ}$ rendait la toxine inoffensive. Knud Faber admit que cette toxine était une toxalbumine cousine germaine du poison diphtérique et des venins. Quant à Tizzoni et Cattani ils se préoccupent en outre des propriétés physiques et chimiques de la toxine qu'ils isolent. Pour eux elle contiendrait un ferment soluble, une diastase sécrétée par le microbe, et qui provoquerait la contracture ; mais ils ne peuvent en isoler cette substance active.

Les mémoires et travaux originaux de Vaillard et Vincent (1891), de J. Courmont et Doyon (1892), de Roux et Vaillard (1893) etc., etc., vinrent confirmer, élargir et préciser les voies ouvertes par Knud Faber et Tizzoni et Cattani.

CARACTÈRES DE LA TOXINE TÉTANIQUE.

Tous les auteurs sont d'accord pour dire qu'il n'existe actuellement aucun caractère *spécial*, organoleptique, chi-

mique ou physique de la toxine tétanique qui permet de la décélérer et d'en reconnaître la nature ; seules les réactions biologiques, l'inoculation peuvent renseigner à ce sujet. Il est pourtant un certain nombre de caractères, de propriétés physico-chimiques qui, quoique non spécifiques, doivent être connus.

Ainsi, par exemple, on sait qu'un chauffage de $+ 60^{\circ}$ à $+ 65^{\circ}$ pendant cinq minutes détruit la substance active de la toxine filtrée ; cette destruction serait incomplète, suivant Vaillard et Rouget, car, pour eux, un chauffage à $+ 80^{\circ}$, prolongé pendant une heure, est nécessaire pour supprimer d'une façon absolue l'action contracturante du poison tétanique. Outre le chauffage à ces températures, une chaleur moins élevée mais persistante, l'air, la lumière atténuent la substance active et peuvent à la longue la détruire ; d'où cette indication, pour conserver une toxine tétanique liquide, pure et active, de placer le récipient qui la contient dans une glacière où il est à l'abri de la chaleur et de la lumière. La protection contre l'air est assurée en introduisant dans le récipient, avant sa stérilisation, une mince couche d'huile. L'huile, plus légère que le produit de filtration, surnage et l'isole complètement de l'oxygène atmosphérique, car c'est par son oxygène que l'air joue un rôle destructeur. Les travaux, sur ce point, ont en effet montré que la culture filtrée conserve toute son activité si, au lieu de la maintenir dans le vide, on la maintient dans une atmosphère d'hydrogène. Divers autres artifices, tenant au récipient et à son mode de bouchage, achèvent encore l'isolement et permettent de prélever un volume mesuré de toxine sans

avoir à craindre de rentrée d'air ; mais tous ces détails techniques n'ont pas leur place dans notre travail.

Nous avons dit tout à l'heure toxine tétanique liquide ; c'est qu'il faut savoir qu'elle peut être aussi conservée à l'état sec. On l'obtient aussi en faisant évaporer la culture filtrée dans une étuve à vide chauffée à $+ 30^{\circ}$ dans le vide et en pulvérisant le résidu, qui est compté en milligrammes. On prend pour sa conservation les mêmes précautions que pour la toxine liquide, c'est-à-dire qu'on l'abrite de l'air, de la chaleur et de la lumière. On prétend que la toxine sèche, qui a l'inconvénient d'exiger une redissolution au moment de son emploi, mais risque moins de se contaminer, quand on en prélève une parcelle, conserve plus longtemps son activité. Ceci n'est pas prouvé et en tous cas n'a pas une importance bien grande si l'on songe que, déjà, à l'état liquide, la toxine tétanique conserve entière pendant des années ses propriétés et réactions.

Certains savants ont tenté, chimiquement, d'isoler et de classer la substance active de la toxine tétanique. Voici ce que leurs essais nous ont appris ; si l'on traite une culture pure, filtrée, par l'alcool fort, on obtient un précipité ; que l'on vienne à injecter l'extrait alcoolique il n'y aura pas de contractures ; mais si, desséchant le précipité et le broyant dans l'eau où il est soluble, on est conduit à injecter cette solution aqueuse, on donne le tétanos. Le précipité alcoolique contient donc toute la substance contracturante.

Que l'on mette maintenant dans un dialyseur la toxine tétanique ou une solution aqueuse de précipité alcoolique,

Le liquide extérieur ne sera pas tétanigène. Déterminons dans la culture filtrée un précipité de phosphate de chaux ou d'alumine, le liquide injecté ne donnera plus le tétanos ; mais redissolvons le précipité dans de l'eau légèrement acidulée, par exemple, dans le cas du phosphate de chaux, on communique à cette eau la propriété contracturante. Le précipité contient donc toute la substance active qui a été mécaniquement entraînée et fixée par lui.

La toxine tétanique, nous l'avons déjà dit, perd tout pouvoir tétanigène à 80°. Des expériences faites sur la grenouille ont permis de constater que son action était nulle aux températures voisines de 0°, qu'elle était lente à s'accomplir aux températures basses + 10° à + 15° par exemple, et qu'elle devenait de plus en plus active à mesure que s'élevait la température, jusqu'à une limite optima variant entre + 37° et + 40°.

De tout ce qui précède on a conclu que la substance active des toxines pures, filtrées du bacille de Nicolaïer-Kitasato était de nature albuminoïde, voisine des diastases. Elle peut en effet être comparée aux ferments solubles ; comme eux elle est soluble dans l'eau et précipitée par l'alcool ; comme eux encore, elle dialyse mal, est altérée ou détruite par des températures peu élevées, adhère aux précipités, etc., etc.

Il est une propriété de la toxine tétanique, propriété qui lui est commune avec la toxine diphtérique et les venins, dont nous n'avons pas encore parlé. C'est celle d'être atténuée, voire même détruite par les courants continus ou alternatifs de basse fréquence ; par les courants à haute fréquence on n'a pas pu obtenir la moindre atténuation (A. Marmier).

De la préparation de la toxine tétanique, nous n'allons dire que peu de mots. On emploie généralement comme milieu de culture du bacille tétanique le bouillon de bœuf additionné d'un peu de gélatine. Ce bouillon est placé dans un récipient qu'on stérilise alors à l'autoclave ; on ensemence avec plusieurs gouttes de culture pure et on fait le vide dans le récipient. Puis on le place à l'étuve à 38° et on l'y laisse vingt jours. Après quoi on laisse macérer la culture pendant plusieurs jours en l'agitant fréquemment, pour que la toxine qui adhère encore aux spores diffuse dans tout le liquide ; puis on filtre sur un filtre Chamberland, préalablement stérilisé, sous une pression de trois ou quatre atmosphères. Le bouillon passe privé d'éléments figurés et contenant en dissolution la toxine ou poison tétanique. On a appelé, par extension, cette culture filtrée toxine tétanique.

Nous pouvons maintenant aborder l'étude de ses réactions biologiques.

Réactions biologiques de la toxine tétanique. — Qu'entend-on par les réactions biologiques de la toxine tétanique ? Ce sont les effets produits sur un organisme vivant par la pénétration dans ses tissus de cette toxine tétanique. Ces effets, généralement pathologiques, sont de deux sortes ; les uns physiologiques, les autres sont histologiques. Nous avons dit que ces effets étaient généralement pathologiques ; ils ne le sont pas toujours en effet, car on ne peut faire rentrer dans le domaine de la pathologie ceux qui sont produits, dans un but immunisant, par l'injection de toxine atténuée. Tous sont sans doute unis les uns aux autres par des liens qui jusqu'à

présent nous échappent, et cela d'autant plus facilement que certains de ces effets, certaines de ces réactions, en particulier les histologiques, sont encore très discutés, et niés; on ne peut par conséquent établir de relations de cause à effets sur un terrain si mouvant. Nous allons du reste les passer en revue en nous appuyant sur les travaux les plus récents que nous analyserons rapidement; après quoi nous terminerons ce chapitre sur la toxine tétanique par un exposé des diverses théories qui ont été émises sur le mécanisme de son action.

Quelles sont donc les réactions biologiques de cette toxine? Pour nous répondre sur ce point la science dispose d'un procédé expérimental de choix, l'inoculation à des animaux de ce poison microbien. Cette inoculation ou injection de toxine reproduit exactement les symptômes du tétanos spontané ou consécutif à un traumatisme, à une plaie. Et voici ce qu'elle nous apprend :

α. — Effets physiologiques. — Tous les animaux ne sont pas sensibles à la toxine tétanique; ainsi, par exemple, la tortue est complètement réfractaire au tétanos.

En revanche il en est d'autres qui sont au contraire d'une sensibilité extrême, et il est véritablement effrayant de penser à quelles doses, vraiment infinitésimales, de toxine succombent certains animaux, surtout si l'on songe que l'homme doit probablement se placer parmi les plus sensibles. Quelques chiffres parleront mieux à l'esprit; si l'on prend une même toxine et qu'on l'injecte sous la peau de diverses espèces animales, on remarquera qu'il suffit de 2 centimètres cubes de toxine tétanique pour tuer un cheval, de 1/4 de centimètre cube pour tuer un lapin, d

1/10.000 cent. cube pour tuer un cobaye, de 1/1.000.000 de cent. cube pour tuer une souris. A côté de cela la poule pour certains serait réfractaire, pour d'autres serait tuée à 10 cent. cubes. Faisons remarquer que tous ces chiffres ne sont qu'un indice de sensibilité apparente, et que, si l'on veut avoir l'indice de sensibilité réelle d'un animal, il faut calculer la dose nécessaire pour tuer un gramme de cet animal. Le cheval apparaît alors comme étant le plus sensible de tous les animaux, suivi d'assez près par le cobaye.

Mais nous avons parlé d'injections sous la peau ; or on peut choisir d'autres voies pour injecter le liquide microbien, et, fait remarquable, toujours, quelle que soit la voie adoptée, notre tétanos expérimental reproduira, avec quelques variantes obligées, inhérentes à la voie suivie, les symptômes fondamentaux du tétanos spontané traumatique, c'est-à-dire les contractures avec redoublements compulsifs, une hyperthermie pouvant aller jusqu'à 41° et 42°, l'accélération du cœur, la dyspnée, le trismus, le spasme de la glotte, la dysphagie etc., etc., tous symptômes qui rentrent dans la physiologie pathologique de la toxine tétanique, mais sur lesquels on nous permettra de ne pas insister. Il faut remarquer pourtant qu'à chaque voie suivie, et pour chaque espèce animale, les doses tétanigènes ne seront plus les mêmes, et, chose plus curieuse, on s'apercevra, en changeant d'espèce, que les proportions ne vont pas toujours dans le même sens. Ainsi par exemple « injectons sous la peau d'un lapin la dose minima « de toxine lui donnant à coup sûr un tétanos mortel ; si « nous voulons obtenir le même résultat chez un second

« lapin de même poids, mais en l'inoculant directement
« dans la veine, il nous faudra employer une dose sept à
« huit fois plus forte de la même toxine. C'est que, dans
« le premier cas, la totalité de la toxine n'a pas été ab-
« sorbée par les capillaires sanguins, une partie a suivi
« le trajet des filets nerveux et a atteint directement la
« moelle épinière, dans le deuxième cas, la toxine charriée
« par le torrent circulatoire, a partiellement subi des
« transformations au contact des plasmas cellulaires ». (A.
Marie). Autre exemple : tandis qu'il faudra au lapin pour
le tétaniser beaucoup moins de toxine, par la voie céré-
brale que par la voie cutanée, il faut, au contraire, au
rat, pour obtenir le même résultat, plus de toxine par la
voie sous-cutanée (Roux et Borrel). On pourrait faire
encore des remarques analogues sur les injections
intra-péritonéales, intra-musculaires, ou encore les
injections sous-arachnoïdiennes, mais les exemples pré-
cédents ont suffi pour faire comprendre ce que nous vou-
lions dire.

Avant d'aller plus avant il est un fait vraiment inté-
ressant qu'il faut mettre en vedette. Chez l'homme le téta-
nos débute toujours par du trismus quelle que soit la région
injectée (on en a presque fait un symptôme prodromique) ;
chez les animaux, c'est par un des groupes musculaires
de la région inoculée que débute la contracture ; et mê-
me , pendant un temps plus ou moins long, cette région
est seule contracturée. Ce fait a une certaine importance
car il montre suffisamment la différence qu'il y a entre
des résultats obtenus dans les laboratoires par des expé-
riences faites sur des animaux, et ceux observés en cli-

nique humaine. On voit donc avec quelle prudence on doit conclure des animaux à l'homme, et par conséquent ne pas toujours s'étonner quand certains résultats ne répondent pas à l'attente d'expérimentateurs qui ont généralisé trop vite.

Nous allons aborder maintenant un sujet très délicat et encore très-discuté : c'est celui qui a trait au sort de la toxine tétanique dans l'organisme, et à certaines particularités dans son mode d'action qui lui sont prêtées par quelques auteurs. Nous nous contenterons sur ce point d'exprimer les opinions, laissant à d'autres le soin de conclure.

Prenons la toxine tétanique à son entrée dans l'organisme et voyons ce qu'elle va devenir. Tout d'abord que va-t-il se passer au point d'inoculation ? Comment la toxine va-t-elle être absorbée pour de là diffuser dans tout l'organisme ?

La question n'a pas à être posée quand il s'agit d'inoculation intra-veineuse ; la réponse serait trop simple : la toxine, dirait-on, est charriée par le torrent circulatoire et transportée par le sang dans tous les organes et tissus. Prenons un cas moins simple mais plus commun, et partant se rapprochant davantage des conditions pathogéniques ordinaires de l'infection tétanique, celui de l'inoculation sous-cutanée ou bien encore intra-musculaire. Les expériences faites sur ce point tendent à prouver que toute la toxine injectée n'est pas absorbée par les capillaires sanguins, mais qu'une partie, suivant les filets nerveux, atteint directement la moëlle épinière. Voilà ce qui se passe au point d'inoculation.

Nous la savons donc maintenant en partie lancée dans la circulation, en partie dirigée vers la moelle épinière. C'est à présent qu'il sera curieux de la suivre. Malheureusement sur ce point il n'est guère possible de poser des conclusions fermes ; outre que tous les expérimentateurs ne sont pas d'accord, il se produit également ce fait que la toxine tétanique paraît avoir un sort différent chez les différentes espèces animales.

Pourtant il est un certain nombre de points que l'on peut admettre comme acquis : la toxine tétanique ne s'élimine pas ; l'urine, les excréments, la sueur, etc., n'en contiennent à aucun moment.

Il n'en est pas moins prouvé que chez certains animaux les lapins par exemple, la toxine disparaît vers le milieu de la période d'incubation et qu'au moment où surviennent les contractures aucune méthode expérimentale n'est capable de déceler la présence du poison dans le sang ou dans un organe quelconque. Il semble qu'il en soit de même chez l'homme.

De ceci que conclure. Faut-il comme Marie et Blumenthal dire que la toxine s'est transformée en se combinant avec la substance cellulaire, ou bien faut-il penser que chez cet animal le magasin à toxine n'a pas été découvert ?

Nous ne serions pas éloigné de nous rallier à cette dernière opinion, car d'autres expériences ont prouvé qu'en revanche l'organisme de certains autres animaux conservait la toxine qui lui était donnée. Le cobaye, en effet, même après généralisation des contractures, contient encore de la toxine, et les organes, en particulier

son foie qui jouerait chez lui le rôle de magasin, sont tétanigènes.

Il est vrai qu'il faut ajouter qu'on a prétendu que la quantité de toxine aurait diminué. Chez les animaux à sang froid il est un autre fait curieux qu'ont bien mis en évidence les expérimentateurs qui se sont occupés de cette question. A basses températures, ces animaux conservent dans le sang, sans modifications, pendant des mois, la toxine tétanique qu'on leur inocule ; elle finit pourtant par s'éliminer, mais extrêmement lentement.

D'aucuns prétendent même qu'elle ne s'élimine pas, mais se transforme à la longue en antitoxine. Qu'on vienne maintenant à faire des inoculations à ces animaux chauffés au-dessus de 30°, ou qu'on élève leur température à ces degrés au cours de la période inactive dont nous venons de parler, ils prendront alors le tétanos et la toxine, qui existe encore dans le sang au moment où apparaissent les contractures, disparaît au bout de quelques jours de tétanos.

Certains auteurs s'appuyant sur l'expérience de Wassermann et Takaki, dont nous parlerons plus loin, ont alors prétendu, en face de tous ces résultats contradictoires, que le magasin à toxine ignoré, dont nous parlions tout à l'heure, serait les centres nerveux, mais que leur inoculation ne pourrait produire le tétanos. A cela on leur a répondu que le système nerveux de la grenouille ne neutralisait pas la toxine, et que pourtant, lorsqu'elle prenait le tétanos dans les conditions indiquées plus haut, la toxine disparaissait de son organisme. Cette objection n'en est peut-être pas une, car on peut penser que chez

cet animal, il faudrait simplement chercher ailleurs, et qu'il a peut-être un autre organe dont la fonction serait l'analogue de celle du système nerveux chez les mammifères.

Mais ceci nous conduit à une autre question : la recherche de la toxine tétanique dans les différents organes, tissus liquides et sécrétions. Il est déjà un fait acquis, admis par presque tous les auteurs qui se sont occupés de cette question. Jamais les urines ne contiennent de toxine et cette proposition est vraie, quelle que soit l'espèce animale en expérience, quelle que soit le moment de l'incubation ou de l'état tétanique.

Nous avons déjà constaté dans le sang, la disparition de la toxine au milieu de l'incubation chez certains animaux, (le lapin) ; au début des contractures chez d'autres (Grenouille chauffée) ; la présence constante, au contraire, de cette même toxine, même après généralisation des symptômes, chez certains autres (cobaye) quoiqu'en moindre quantité que pendant l'incubation. Le système nerveux central (cerveau et moelle) est de tous les appareils celui qui contient le moins de poison, que l'on ait affaire à un animal qui conserve longtemps sa toxine intacte ou bien à ceux qui la consomment immédiatement.

Le foie à l'inverse, semble jouer un rôle tout à fait spécial : c'est, en effet, le dernier organe restant tétanigène, et celui de tous qui possède le plus de toxine tant que les autres contiennent encore la leur.

Il semblerait qu'il le foie retint la toxine intacte.

Il serait intéressant d'étudier cette particularité du foie ; mais tenter cette étude serait, malgré l'aide que pour-

raient nous apporter des travaux récents sur le rôle du foie dans les infections et intoxications, risquer de dépasser les limites d'un travail aussi modeste que le nôtre. Nous n'insisterons pas sur les autres organes : tissus, liquides ou excréments (muscles, reins, testicules, rate, ovaires, moëlle osseuse, sueur, etc.) qui ne présentent rien de particulier ; disons seulement que chez eux la toxine, dans sa disparition, suit les règles générales déjà indiquées pour les différentes espèces animales à propos de sa disparition du sang. Et maintenant de tout ceci quelles conclusions tirer ; nous n'en voyons que deux : 1° il faut à la toxine tétanique pour qu'elle puisse provoquer des contractures chez un animal quelconque parmi les non réfractaires, une température suffisamment élevée (la température optique est contenue entre $+ 30^{\circ}$ et $+ 40^{\circ}$).

2° Dans tout tétanos en voie d'évolution, la toxine tend à disparaître de l'organisme infecté, que ce soit pendant l'incubation ou après l'apparition des symptômes ; même le cobaye ne contredit qu'en apparence cette seconde loi.

En effet, n'a-t-on pas remarqué chez lui la diminution de la quantité de poison dès le début des accès convulsifs ?

Mais alors une inquiétude nous vient à présent sur le sort de la toxine tétanique. Tout d'un coup nous perdons ses traces ; que devient-elle donc ?

A cette interrogation certains expérimentateurs ont voulu répondre et voici les différentes recherches et hypothèses faites et émises sur ce point :

M. Landau (de Berlin), comme conclusions de ses expériences, pense que les symptômes du tétanos ne sont

pas provoqués par la toxine que nous connaissons, mais par une nouvelle substance formée dans l'organisme à la suite de la combinaison de la toxine tétanique avec une substance contenue dans les cellules, principalement dans les cellules des ganglions moteurs. A cette hypothèse il apporte comme preuve cette constatation que les propriétés de la toxine tétanique varient avec le temps qu'elle est restée dans l'organisme aussi bien avant qu'après la mort de l'animal. C'est ainsi que si la toxine est isolée peu de temps après son injection à un animal, elle provoque en injections sous-cutanées des convulsions classiques ; si elle est isolée après que l'animal a succombé avec des symptômes tétaniques, elle provoque en injections sous-cutanées un véritable tétanos.

M. Landau ajoute que la toxine tétanique subit une seconde transformation dans son passage à travers l'organisme animal ; cette transformation consiste en ce qu'elle devient spécifique, c'est-à-dire que la toxine tétanique isolée du corps d'un lapin ayant succombé au tétanos, ne provoque pas de symptômes tétaniques chez la souris.

MM. Courmont et Doyon ont émis l'hypothèse suivante pour expliquer la disparition de la toxine : celle-ci serait l'origine de la production dans l'organisme d'une substance nouvelle strychnisante et immédiatement contracturante qu'on retrouverait dans les urines. L'incubation s'expliquerait par le temps nécessaire à cette élaboration, l'influence de la température ambiante serait aisée à comprendre sur un processus chimique. La toxine agirait à la manière d'un ferment soluble ; il y au-

rait dédoublement de la toxine, ce qui expliquerait son absence dans l'organisme, aussitôt le dédoublement fait, et ce qui expliquerait également la durée d'incubation du tétanos, durée fatale et qu'on ne peut ramener au-dessous de certaines limites, quoiqu'on fasse d'après eux.

A cela, M. A. Marie répond que la période d'incubation du tétanos est essentiellement variable et dépend en particulier de la quantité et de l'activité du poison. De plus M. A. Marie n'admet pas ce poison strychnisant dont parlent Courmont et Doyon, car s'il existait, dit-il, on pourrait en injectant le sang, les urines ou les émulsions d'organes et de tissus des animaux contracturés, produire un tétanos sans incubation, puisque le poison strychnisant serait tout formé ; or ceci n'est pas. On ne peut donc admettre ces idées de Courmont et Doyon pour expliquer la disparition de la toxine tétanique, pas plus du reste que pour expliquer le mécanisme de son action ; la même objection peut être faite à la théorie de Landau.

D'autres hypothèses ont été faites, dont certaines reposent sur des expériences dont nous allons parler tout à l'heure ; mais ces hypothèses ressortiront nettement de ce que nous dirons lorsque nous exposerons les différentes théories faites sur le mécanisme de l'action de la toxine tétanique.

Ajoutons pendant que nous sommes encore dans l'exposé des effets physiologiques de la toxine, que son action sur la température est encore à l'étude. Au point de vue calorimétrique, MM. d'Arsonval et Chavrin ont remarqué qu'assez souvent de légères modifications se produisent (abaissement, élévation) avant que rien d'apparent ne

soit saisissable. Puis quand les spasmes éclatent, chaque crise s'inscrit pour ainsi dire sous forme d'une élévation thermique. Néanmoins la masse de chaleur émise n'est pas toujours excessive.

Au point de vue de la nutrition générale, Décroly a dit que l'action de la toxine tétanique produisait une « chute du poids, par augmentation uniforme de la désassimilation, d'où hyperazoturie, hyperphosphaturie et hyperchlorurie ».

Nous sommes arrivés, maintenant, à un certain nombre d'expériences qui vont servir de préface, avec les effets histologiques, à l'exposé sommaire que nous allons faire des différentes théories émises sur le mécanisme de l'action de la toxine tétanique.

Expériences de Wassermann et Takaki. — Nous ne nous étendrons pas sur ces expériences qui sont à présent connues de tous. Disons seulement que MM. Wassermann et Takaki, qui ont opéré surtout sur des souris, sont arrivés aux conclusions suivantes : la moelle et le cerveau des animaux normaux (hommes, cobaye, lapin, pigeon, cheval) non seulement neutralisent *in vitro* la toxine tétanique, mais exercent encore une action immunisante et une action thérapeutique sur les animaux intoxiqués avec la toxine tétanique.

Leurs expériences ont inspiré les recherches de M. Elie Metchnikoff et celles de M. Roger. Les recherches de M. Metchnikoff ont prouvé que cette action de la substance cérébrale était très limitée dans l'espace et dans le temps. Aussi il en est déduit que « la matière cérébrale

« ne détruit pas la toxine tétanique dont l'effet est empêché par l'intervention de l'organisme ».

Aussi, d'après lui, la toxine tétanique, fixée sur la matière cérébrale, est absorbée par les macrophages et empêchée dans son action tétanigène.

Comme conclusion à son travail, Metchnikoff annonce qu'il est en train d'exécuter de collaboration avec M. Roux un plan de recherches sur l'influence des oxydases, ferments oxydants contenus dans les leucocytes vivants, sur les toxines microbiennes, influence destructive par l'oxygène que ces ferments contiennent.

Ajoutons en outre que le cerveau de grenouille ne possède pas cette propriété de rendre inoffensive, la toxine tétanique.

M. Roger, en collaboration avec M. Josué, expérimenta, pour savoir si l'action neutralisante du cerveau était due à une propriété des cellules nerveuses ou à la présence d'une matière soluble. Il a reconnu que la néorine, qui représente un produit de dessassimilation de la substance cérébrale et prend naissance au cours de certaines putréfactions, exerçait une action neutralisante sur la toxine tétanique, à la condition d'être mélangée avec elle en dehors de l'organisme, c'est-à-dire que cette action est limitée dans l'espace et dans le temps.

Enfin ajoutons, pour être complets, qu'à la société médicale fut agitée cette question de savoir si la toxine était tétanique, était détruite *in-vitro*, par la substance cérébrale ou s'il ne s'agissait pas d'un simple phénomène de fixation, comme pour la strychnine.

M. Vidal s'éleva contre cette dernière manière de voir

parce que seul est neutralisant pour la toxine le système nerveux central, tandis que pour la strychnine il n'est qu'un peu plus neutralisant que les autres viscères qui comme le foie, le rein, la rate, etc., ont aussi une action très marquée.

Nous en avons fini avec les effets physiologiques de la toxine tétanique. Résumons maintenant les travaux faits sur ses effets histologiques, où là aussi l'accord ne règne pas.

β. — *Effets histologiques.* — Jusqu'à la découverte des récentes méthodes de coloration des cellules nerveuses (Nissl, 1893, etc.) les centres nerveux avaient été jugés indemnes, c'est-à-dire qu'on n'admettait pas l'existence d'une lésion nerveuse spécifique qui aurait expliqué les symptômes du tétanos.

Les publications anciennes n'avaient trait qu'à des névrites périphériques.

Avec Nissl l'étude des lésions histologiques du système nerveux dans le tétanos entre dans une nouvelle phase. Actuellement sur ce point les histologistes sont divisés en deux camps : les uns admettent qu'il existe, dans la moelle des tétaniques, des lésions cellulaires pouvant être considérées comme l'orifice des contractures. Au premier camp appartiennent Marinesco, Chantemesse, etc., au second Courmont et Doyon, Nageotte et Ettlinger, Goldschreider et Flatau, etc. Pour Marinesco et Chantemesse ils prétendent qu'il existe des lésions caractéristiques qu'on ne retrouve dans aucune autre intoxication que le tétanos. Il y aurait des hémorrhagies diffuses et certaines modifications cellulaires dont voici les principales : éléments

chromatophiles invisibles, noyau volumineux et mal délimité, cylindre-axe granuleux et très coloré ; parfois cellule toute entière transformée en bloc homogène. Elles seraient produites par une combinaison de la toxine tétanique avec le cytoplasma du neurone.

Les autres histologistes qui nient ces lésions caractéristiques disent qu'il existe bien quelquefois dans la moelle des altérations des cellules de cornes antérieures, mais qu'on les trouve identiques dans des moelles d'animaux n'ayant pas succombé au tétanos ; que, de plus, la topographie des lésions ne répond pas à celle des contractures ; qu'il ne peut donc y avoir relation de cause à effet ; que la contracture tétanique ne serait qu'un réflexe dû à l'hyperexcitabilité de tout ou partie du système nerveux.

Une dernière question se pose à présent que nous avons dit très rapidement l'état actuel de l'histologie dans le tétanos. Le poison tétanique est-il un poison neuro-musculaire ou s'adresse-t-il exclusivement au système nerveux ? Quelle partie du système nerveux est impressionnée ? On admet généralement que la toxine tétanique, s'adressant exclusivement au système nerveux, n'est pas un poison musculaire. La dissociation du point intéressé du système nerveux est impossible. L'analyse physiologique ne peut actuellement donner que des probabilités. Celles-ci sont en faveur d'une action du poison sur le système sensitif.

Nous voici arrivé aux différentes théories émises sur le mécanisme de l'action de la toxine tétanique.

Mécanisme de l'action de la toxine tétanique. — Deux grandes théories se disputent actuellement la faveur des savants : l'une qu'on pourrait appeler la théorie physique et

d'après laquelle la toxine se répand dans l'organisme et atteint, au bout d'un certain temps, les cellules de la moelle épinière. Grâce à l'affinité du protoplasma de ces cellules pour la toxine, celle-ci est fixée. Cette fixation est une adhérence physique, sans combinaison chimique, sans transformation. Cette fixation ne va pas sans léser la cellule nerveuse. Cette lésion détermine les contractures caractéristiques.

L'autre théorie, ou plutôt les autres, (car il y a en a plusieurs) qu'on peut appeler les théories chimiques, admettent une transformation, une combinaison de la toxine tétanique dans l'organisme, soit que la toxine soit elle-même transformée, soit qu'elle soit l'origine de modifications de l'organisme. En d'autres termes la cause du tétanos est une substance nouvelle formée dans l'organisme, aux dépens de celui-ci ou de la toxine, ou par combinaison des deux.

Tel est le résumé très bref des différentes théories émises jusqu'à ce jour sur le mécanisme de l'action de la toxine tétanique. Nous ne discuterons pas, car cela nous entraînerait trop loin de notre sujet.

Nous en avons fini maintenant avec l'étude de la toxine tétanique; nous pouvons aborder maintenant celle de l'immunisation.

CHAPITRE II

IMMUNISATION ACTIVE (VACCINATION) ET PASSIVE (SÉROTHÉRAPIE).

Behring et Kitasato remarquèrent que la poule était réfractaire ou tout au moins peu sensible au tétanos, et pourtant ils s'aperçurent que ses humeurs, son sang ou le sérum, ne neutralisaient pas la toxine tétanique. Continuant la série de leurs belles expériences, ils se demandèrent pourquoi la poule était réfractaire, et voulant essayer de saisir la nature intime de ce phénomène, ils firent à la poule inoculations sur inoculations; mais un fait remarquable les surprit: le sang et plus encore le sérum du sang de ces animaux à qui on avait injecté de la toxine tétanique, avaient des propriétés anti-toxiques très marquées. Le principe de l'immunité active était trouvé; en effet en répétant ces expériences chez des animaux qui ne sont pas réfractaires, avec des toxines atténuées, mais devenant progressivement plus virulentes, ils arrivèrent à ce résultat qu'au bout d'un certain temps, ils purent leur injecter des doses massives et plusieurs fois mortelles de toxine pure, sans que ces ani-

maux en fussent autrement incommodés. Ils étaient immunisés contre le tétanos et d'une façon durable et la conclusion suivante s'imposait, la culture stérilisée du Nicolaïer Kitasato virulent donnait, suivant les doses, la maladie ou l'état réfractaire.

Behring et Kitasato remarquèrent d'autre part que si, prenant du sérum de ces animaux immunisés activement on l'injectait à des animaux neufs non réfractaires, cette injection avait le pouvoir d'immuniser contre le tétanos ces animaux, vaccinés ainsi par intermédiaire, mais d'une façon peu durable. Le principe de l'immunisation passive était également découvert. Mais il est juste de dire que si Behring et Kitasato ont pu faire ces découvertes, c'est qu'ils avaient eu des précurseurs comme Richet, Héricourt Bouchard, Charrin, etc., qui leur avaient préparé la voie Behring et Kitasato publièrent le résultat de leurs travaux en 1890. Voici quelles étaient leurs conclusions.

Lorsqu'un animal est vacciné contre le tétanos, son sang mélangé *in vitro* à la toxine tétanique, neutralise les effets de celle-ci ; injecté à l'animal neuf il le rend réfractaire au tétanos ; injecté à l'animal tétanique il le guérit. Les mêmes propriétés appartiennent au sérum du sang privé de tout élément cellulaire.

Les sérums antitoxiques étaient découverts (les travaux de Benring et de Kitasato portèrent à la fois sur le tétanos et la diphtérie) ; on se mit immédiatement à étudier le sérum antitétanique qui attira plus spécialement l'attention.

Comment Behring et Kitasato avaient-ils pu vacciner, autrement dit immuniser activement un animal contre le

tétanos? Ils l'avaient fait en lui inoculant des cultures complètes de bacilles de Nicolaïer-Kitasato, suivies d'injections de trichlorure d'iode.

Plus tard en 1872, on vaccina les animaux en leur injectant des cultures mélangées à de l'extrait de Hugues. En 1891, Vaillard était arrivé à vacciner le lapin et le rat avec la toxine préalablement chauffée pour la rendre inoffensive à $+ 55^{\circ}$.

Il injectait dans le sang des doses massives de toxine préalablement chauffée, puis progressivement active; il avait donc remplacé la vaccination microbienne par la vaccination chimique. En 1892, avec Roux, il immunise en remplaçant le chauffage de la toxine par l'addition d'iode. Les premières injections étaient faites avec de petites doses de toxine active, non chauffée, atténuée par l'iode.

La publication des travaux de Behring et de Kitasato fut le point de départ de nombreux essais sur la valeur curative du sérum antitétanique en injections sous-cutanées. Pendant un ou deux ans, on crut qu'on avait là un véritable traitement de choix du tétanos. Malheureusement il fallut en rabattre et on ne tarda pas, malgré les expériences et les assurances réitérées de Behring et Kitasato, malgré encore les observations italiennes qui semblaient favorables à la sérothérapie antitétanique, à s'apercevoir que si le sérum antitoxique jouissait de propriétés antitétaniques préventives incontestables, il ne pouvait rien, malgré ce qu'affirmaient Behring et Kitasato, contre le tétanos déclaré. Entre temps, Vaillard montrait

que le sérum n'est qu'antitoxique et nullement bactéricide.

En 1893, Roux et Vaillard montrent que le sérum est plus actif mélangé *in vitro* qu'injecté préventivement. Le cobaye qui reçoit 15.000 doses mortelles de toxine mélangées *in vitro* à un volume égal de sérum, résiste. Cette quantité de sérum eût été insuffisante pour vacciner le cobaye contre 15.000 doses mortelles.

On prétend que le sérum antitétanique est fortement agglutinant pour une culture en bouillon de bacilles de Nicolaïer-Kitasatò, mais ceci n'est pas prouvé.

Le sérum antitétanique n'existerait pas, du moins cela paraît ressortir des recherches de Vincenzi (1898), c'est le sang de l'homme guéri du tétanos et qu'on pourrait supposer, par le fait du tétanos qu'il a présenté, être immunisé activement.

L'immunité passive, par injection de sérum, est acquise immédiatement après l'injection, mais ne dure que quelques jours; de plus elle est proportionnelle à la dose de sérum antitoxique injecté. Elle est bien différente de l'immunité active, lente à s'établir mais persistante, que l'on obtient par l'injection de la toxine iodée ou chauffée, ou encore par l'injection dans le tissu cellulaire de spores tétaniques et d'acide lactique.

Voici maintenant quelques particularités intéressantes sur l'immunisation active :

Chaque nouvelle introduction de poison tétanique chez les animaux en cours de vaccination exalte l'activité du sérum et il semble que l'on puisse l'augmenter indéfiniment.

Behring insiste spécialement sur le fait suivant : chaque nouvelle injection de toxine chez un animal en voie d'immunisation amène momentanément une diminution du pouvoir immunisant du sérum, à tel point que d'immunisant il peut arriver que le sang devienne toxique, si l'on injecte des doses abondantes et renouvelées de toxine tous les jours.

Il est un fait encore très curieux dans cette histoire de l'immunisation active et sur lequel nous devons insister : si l'on prend un cheval en voie d'immunisation, dont le pouvoir antitoxique du sérum a momentanément disparu et est remplacé par une toxicité du sang, les cellules de ce cheval restent insensibles au poison tétanique. Il y a donc à côté de l'immunité antitoxique, une autre immunité qui est l'accoutumance au poison. Cette dernière remarque est très importante car elle va nous permettre de bien comprendre les théories faites sur l'immunisation en général et la différence qui existe entre l'immunisation active et l'immunisation passive.

Enfin autre chose intéressante : le pouvoir antitoxique du sérum sanguin d'un animal ne baisse pas sensiblement lorsqu'on vient à saigner cet animal pour lui retirer une grande quantité de sang. L'antidote tétanique se reproduit au fur et à mesure qu'on le puise, sans qu'il soit besoin d'injecter de nouvelles quantités de toxine.

Nous ne dirons rien sur la fabrication du sérum antitétanique, si ce n'est qu'on prend généralement pour cela le cheval qu'on immunise activement et à qui l'on fait alors de fréquentes saignées, pour de son sang retirer le sérum antitétanique.

Le pouvoir antitoxique du sérum se conserve très longtemps, une année et même beaucoup plus ; on doit pourtant toujours employer de préférence du sérum récent. On peut le conserver à l'état sec, et quand on veut l'utiliser, on le dissout dans du sérum artificiel.

Certains accidents toxiques peuvent accompagner l'injection du sérum ; on peut les éviter et rendre le sérum moins irritant en le chauffant pendant vingt à trente minutes à 59°.

Ajoutons, pour terminer ces notions générales sur le sérum antitétanique, qu'on mesure en général sa puissance par le procédé de Behring : Behring a pris pour unité la quantité de sérum nécessaire pour immuniser un gramme de souris blanche contre une dose mortelle de toxine. Le principe de la méthode est le suivant : on recherche le poids de sérum antitétanique nécessaire pour immuniser préventivement contre une dose mortelle de toxine, une souris de poids donné. On voit qu'il est facile alors d'obtenir le coefficient de la puissance du sérum.

Antitoxine tétanique. — Mais quelle est donc la substance du sérum, l'antitoxine, qui jouit de telles propriétés immunisantes ? comment est-elle formée dans l'organisme des animaux immunisés ? et comment agit-elle sur une toxine ? De l'antitoxine elle-même on ne connaît rien ou peu de chose. Ses propriétés physico-chimiques sont presque inconnues ; on pense généralement qu'elles sont très semblables à celles de la toxine, à cause de ce fait, que des agents physiques ou chimiques qui altèrent l'une détruisent également l'autre. De réactions biologiques elle n'en a pas. Ce que l'on sait d'elle, c'est qu'elle n'est vraiment abon-

dante dans le sang des animaux en cours d'immunisation qu'après l'injection de grandes quantités de toxine par petites doses répétées. On sait également que cette antitoxine de Behring et Kitasato existe surtout dans le sang ou plus exactement dans le sérum du sang, car Behring a prouvé que le caillot n'en renfermait pas. Pourtant d'autres liquides de l'organisme jouissent aussi des mêmes propriétés antitoxiques que le sérum et par conséquent contiennent également le ferment antitoxine (car les savants ne sont pas éloignés d'en faire une diastase) : la sérosité des œdèmes, l'humeur aqueuse sont, chez un animal vacciné, aussi antitoxiques que le sérum ; le lait, qui joue, d'après Ehrlich, le rôle principal dans la transmission héréditaire de l'immunité, est également très antitoxique ; puis viennent, à un degré beaucoup moindre, la salive et l'urine qui sont très paisiblement antitoxiques même chez les animaux hyperimmunisés.

Les éléments anatomiques des différents organes contiennent-ils de l'antitoxine ? On ne peut répondre formellement, mais il est un fait acquis : c'est que les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, le thymus, les glandes salivaires et lacrymales *de certains animaux immunisés* détruisent *in vitro* la toxine tétanique, tandis que les muscles n'ont pas cette propriété. Il reste un point à élucider : tous ces organes doivent-ils leur action antitoxique à l'antitoxine qui serait contenue dans leurs éléments anatomiques, ou bien ne la doivent-ils pas au sang dont il est difficile de les expurger complètement ? Si l'on considère que certains organes qui se sont montrés antitoxiques chez certaines espèces animales, ne le sont pas, chez d'au-

tres, on peut supposer qu'ils doivent leurs propriétés antitoxiques à leurs éléments anatomiques et non au sang qu'ils pourraient encore contenir. Quoiqu'il en soit il ne paraît pas que l'antitoxine soit concentrée dans un organe déterminé qui pourrait être considéré comme son générateur; on la trouve un peu dans tout l'organisme et surtout dans le sang où elle est particulièrement abondante.

Un fait bien curieux et à noter: les leucocytes puisés dans un foyer de suppuration, chez un animal vacciné, possèdent la propriété antitoxique, mais faiblement; ajoutons qu'on s'est demandé s'ils ne devraient pas cette propriété à la petite quantité de sérosité qui se trouve avec eux.

La substance antitoxique s'élimine constamment par le rein et aussi par le lait chez les femelles. Vaillard et Roux disent que malgré ces causes de déperdition on en trouve encore dans le sang des animaux immunisés longtemps après la cessation des injections vaccinales. Nous avons déjà dit que l'antitoxine enlevée à chaque saignée était remplacée, d'où cette conclusion pratique tirée des mêmes auteurs (Roux et Vaillard): chez un animal, fournisseur de sérum, les saignées peuvent être fréquentes et copieuses, sans que de ce fait, le pouvoir antitoxique soit notablement diminué.

Nous avons essayé de montrer ce qu'est l'antitoxine tétanique et de la suivre dans l'organisme une fois qu'elle y est formée; nous allons à présent dire les différentes théories qui, pour les savants, président à sa formation.

Deux grandes théories se disputent actuellement la fa-

veur des bactériologistes : pour les uns l'antitoxine pourrait bien être la substance toxiniennne plus ou moins élaborée et transformée dans le corps ; pour d'autres elle serait un produit cellulaire excrété par les cellules de l'organisme infecté sur lesquelles la toxine tétanique agirait à la façon d'un excitant. Les partisans de la première théorie, qui a été formulée par Buchner, raisonnant par l'absurde, disent ceci : il est bien difficile d'admettre *a priori* que l'organisme doit, au point de vue clinique être doué d'une souplesse et d'une plasticité telles qu'il puisse, suivant les besoins, fabriquer de toutes pièces et aux dépens de ses propres matériaux, des substances justement et uniquement préventives tantôt contre une toxine ou un microbe, tantôt contre une autre toxine ou un autre microbe. Il est donc assez naturel de supposer que la matière antitoxique pourrait bien être une substance toxiniennne plus ou moins élaborée et transformée. Ils ajoutent que les propriétés si semblables de la toxine et de l'antitoxine tétanique, viennent à l'appui de cette supposition ; que d'autre part l'antitoxine est d'autant plus abondante dans le sang des animaux que ceux-ci ont reçu plus de toxine. Cette dernière idée explique, entre autres faits, que la puissance préventive d'un sérum dépend plutôt de la quantité de toxine injectée que de la valeur de l'immunité réelle dont l'animal est doué. Enfin, dernier argument : cessez, disent-ils, d'injecter de la toxine aux animaux, l'antitoxine diminue peu à peu dans le sang comme si la matière d'où elle provient n'était plus renouvelée.

Voici maintenant ce que répondent les partisans de la

seconde théorie : Ils disent aux précédents : « Si vous dites vrai, vous êtes obligés d'admettre que la quantité d'antitoxine dans le sang doit être en proportion de la toxine introduite et que si l'on saigne fréquemment les animaux immunisés sans leur injecter de nouvelles quantités de toxine, la provision d'antitoxine devra s'épuiser rapidement ; or MM. Vaillard et Roux ont montré qu'il n'en était rien et prouvé par leurs expériences que l'antitoxine se reproduisait, chez un animal immunisé, au fur et à mesure qu'on la puisait, sans nouvelles injections de toxine ; ils ont prouvé également qu'il n'y avait pas proportionnalité entre la toxine injectée et l'anti-toxine produite, l'influence du mode d'administration de la toxine (petites doses répétées ou doses massives moins fréquentes) établissant entre les résultats un écart considérable.

Les partisans de la seconde théorie ont en outre montré à ceux de la première que le point de départ de leur hypothèse toxinienne était faux, et qu'il ne s'agissait pas pour l'organisme de fabriquer, de toutes pièces, et aux dépens de ses propres matériaux, des substances *justement et uniquement préventives*. En effet, Calmette et Roux ont prouvé qu'un sérum antitétanique n'était pas justement et uniquement préventif pour le tétanos, mais pouvait au contraire avoir une action antitoxique bien nette sur des poisons absolument différents de la toxine tétanique, preuve par conséquent que les antidotes organiques ne sont pas si divers qu'on pourrait le penser. Il semble donc ressortir de tout ce qui précède que la toxine tétanique agirait comme un excitant sur les cellules, qui

sécréteraient alors l'antitoxine. Cette idée que l'antitoxine est un produit cellulaire trouve du reste un appui dans l'intéressante constatation de M. F. Klemperer qui a vu que le jaune de l'œuf de la poule immunisée contre le tétanos est antitoxique tandis que le blanc ne l'est pas.

Quelles seraient les cellules d'un organisme qui prépareraient cette antitoxine tétanique ? C'est une question à laquelle on n'a pas encore répondu d'une façon formelle ; sont-ce les phagocytes, comme le veut Metchnikoff, ou les cellules nerveuses comme le prétend Ehrlich ? M. Roux est d'avis que l'antitoxine est élaborée par les cellules sensibles à la toxine et qui sont impressionnées par elle, c'est-à-dire par les cellules nerveuses, « et qu'alors ces
« cellules, impressionnées par le poison, répondraient
« en faisant un contre-poison. L'immunité contre le téta-
« nos, maladie surtout nerveuse, reparaîtrait comme
« l'accoutumance des cellules nerveuses à la toxine et
« la production de l'antitoxine serait une conséquence de
« celle-ci.

« On sait quelle forme saisissante M. Ehrlich a donnée
« à cette doctrine. Pour ce savant, il existerait dans les
« cellules nerveuses, comme un groupement central avec
« des chaînes latérales auxquelles la toxine tétanique, in-
« troduite dans le corps, viendrait s'accrocher. Ces chaînes
« latérales, ainsi surchargées, constituent l'antitoxine qui
« se détache quand elle est surabondante et pénètre
« dans la circulation » (Roux et Borrel). La théorie d'Ehrlich paraît être une théorie mixte en ce qui concerne l'explication qu'il donne du mode de production de l'antitoxine ; pour lui ce serait la combinaison ou le mélange,

dans des proportions déterminées, de la toxine tétanique avec la sécrétion cellulaire qui formerait l'antitoxine. Mais à cette théorie on fait une grosse objection : en effet si la cellule nerveuse est la source de l'antitoxine tétanique, de toutes les cellules du corps elle doit être la mieux protégée contre la toxine ; or, comme nous le dirons dans la seconde partie de notre travail, MM. Roux et Borrel ont prouvé qu'elle était au contraire une des moins bien protégées contre cette toxine ; il n'est donc guère possible d'admettre la théorie d'Ehrlich. Pourtant, ce qui est faux pour la cellule nerveuse, du moins cellule nerveuse du cerveau, ne pourrait-il pas être vrai pour certaines autres cellules de l'organisme ? Les recherches ultérieures nous le dirons.

Nous avons fini d'indiquer les différentes hypothèses qui ont été faites sur le mode de formation de l'antitoxine tétanique ; nous allons étudier à présent celles qui ont été faites sur son mode d'action sur la toxine tétanique.

On avait pensé tout d'abord que l'antitoxine agissait par neutralisation chimique, en contractant avec la toxine tétanique une combinaison définie, à la manière d'un acide qui sature un alcali, et les expériences avaient montré qu'une partie de sérum antitétanique dont le pouvoir préventif, mesuré par le procédé de Behring, était égal à un trillionième, rendait inoffensives 900 parties de toxine ; l'action neutralisante était instantanée. On avait remarqué en outre que si l'on versait des quantités graduellement croissantes de toxine dans un volume donné de sérum antitétanique, il arrivait un moment où le pouvoir antitoxique de celui-ci était anéanti ; le liquide contenait de la

toxine libre et donnait le tétanos aux animaux auxquels on l'inoculait (Roux et Vaillard).

Après cette théorie en vint une autre : on admit pendant un moment que l'action de l'antitoxine tétanique sur la toxine ne pouvait être comparée qu'à celle des enzymes, mais que le dédoublement provoqué était encore inconnu.

Enfin de nouvelles expériences appelèrent encore une fois une conclusion différente et l'on tend à admettre actuellement que l'antitoxine n'agit pas sur la toxine par combinaison chimique ou à la manière d'un ferment, mais qu'elle se borne à exercer, à côté de celle-ci, une action contraire de telle sorte que ses effets nocifs ne peuvent plus se produire (Calmette, Roux). Toxine et antitoxine continueraient à exister côte à côte et il ne se serait formé aucune combinaison entre ces deux substances.

Ce qui précède nous permet de dire maintenant, très rapidement, comment nous comprenons les phénomènes intimes de l'immunisation active et de l'immunisation passive. Dans l'immunisation active, lente à s'établir mais persistante, c'est l'accoutumance des cellules de l'organisme au poison que l'on doit invoquer ; en effet, les cellules de l'organisme, nerveuses ou autres, qui ont subi l'action de la toxine, conservent longtemps leur résistance vis-à-vis d'elle, alors que le sang ne manifeste plus de propriétés antitoxiques. Ce serait donc avant tout une immunité cellulaire, et l'immunité anti-toxique, qui du reste apparaît la dernière, lorsqu'on vaccine les animaux, n'aurait qu'une importance moindre, l'antitoxine du sang jouant le rôle d'un véhicule qui serait chargé de conduire la toxine tétanique du foyer de production aux cellules

destructrices, leucocytes ou autres, en l'empêchant de nuire durant le trajet.

L'immunisation passive, peu durable, est acquise immédiatement après l'introduction du sérum antitoxique et est proportionnelle à la dose de celui-ci. Là il ne peut plus être question d'accoutumance cellulaire; mais on admet que l'injection de sérum antitoxique insensibilise d'emblée les cellules de l'organisme, leur donne la force de résister davantage à la toxine, favorise la multiplication et la concentration aux points menacés des éléments destructeurs, augmente l'intensité de leur action destructive en même temps qu'elle prolonge leur durée d'action utile, grâce à la résistance plus grande de toutes les cellules de l'organisme au poison; si ces idées sont vraies ce ne sera plus antitoxine mais stimuline que l'on devra appeler désormais la substance active du sérum antitétanique. L'action directe de l'antitoxine, répandue dans le sang, sur la toxine serait la même dans l'immunisation passive que dans l'immunisation active.

Nous en avons fini avec le côté théorique de notre sujet et nous arrivons au côté pratique, applications à la clinique humaine, qui va faire l'objet de la seconde partie de notre travail.

DEUXIÈME PARTIE

Sérothérapie antitétanique.

CHAPITRE I

Comme nous l'avons déjà dit dans la première partie de notre thèse, les méthodes sérothérapiques pour le traitement du tétanos (sous-cutanée préventive et sous-cutanée curative) furent la suite naturelle des travaux de Behring et Kitasato. Quant à la méthode intra-cérébrale, plus contemporaine puisque son point de départ fut la communication de MM. Roux et Borrel au congrès de Madrid en avril 1898, elle mérite d'attirer davantage notre attention. En effet, tandis que sur les deux premières méthodes, connues et appliquées déjà depuis neuf ans, la science possède des travaux de grand mérite et des documents nombreux, elle n'a sur la méthode intra-cérébrale, à cause de sa nouveauté, que des renseignements trop peu précis et trop rares pour permettre de porter une conclusion ferme ; aussi allons-nous insister plus particulièrement sur cette méthode et ne publier que des observations qui s'y rapportent. De la méthode sous-

arachnoïdienne de A. Sicard nous ne dirons que peu de chose, car elle n'est guère encore sortie du domaine de l'expérimentation et ce n'est que comme suite des travaux de Roux et Borrel que nous en parlerons.

Sérothérapie antitétanique sous-cutanée préventive.

— Après tous les travaux publiés sur ce point, en particulier ceux de Nocard, qui ont été cités, reproduits ou analysés par tous les auteurs qui se sont occupés de cette question, il nous reste bien peu de chose à dire. La conclusion des travaux et expériences de Nocard reste toujours vraie et l'on doit admettre avec lui comme incontestable l'action préventive de la sérothérapie sous-cutanée. Pourtant un point mérite d'être éclairci; dans certains cas, et nous en verrons un exemple avec notre observation XIV, la sérothérapie antitétanique préventive n'a donné ou paru donner aucun résultat; ces échecs ne sont peut-être qu'apparents; ainsi chez le malade qui fait l'objet de l'observation dont nous venons de parler, on injecta seulement 20 cm³ de sérum antitétanique par la voie sous-cutanée à titre préventif; or, on peut se demander si cette quantité ne fut pas insuffisante. En effet, bien souvent, malgré les pansements antiseptiques, il y a pendant un certain temps production continue de toxine au niveau de la plaie et diffusion continue de cette toxine dans l'organisme. Il est bien évident que 20 cm³ de sérum antitétanique neutraliseront ou plutôt empêcheront l'action nocive d'une certaine quantité de toxine, mais il arrivera un moment où l'antitoxine sera débordée et où il y aura dans l'organisme plus ou moins de toxine libre qui ne tardera pas à provoquer l'apparition des contractures; le

seul résultat que l'on aura obtenu par l'injection des 20 cm³ de sérum n'aura été qu'un retard apporté à l'évolution du tétanos. De ce qui précède on peut conclure que la sérothérapie antitétanique préventive pour être efficace ne devra pas se contenter d'une seule injection même assez considérable, de sérum; elle devra répéter ces injections pendant plusieurs jours si elle ne veut pas rester impuissante.

Sérothérapie antitétanique sous-cutanée curative. —

Sur ce point encore, les travaux et expériences de Nocard font autorité. Nous n'avons pas jugé utile de les exposer ici à nouveau; c'eût été refaire un travail qui a déjà été fait maintes et maintes fois. Disons seulement, et cela d'accord avec presque tous les auteurs qui ont étudié cette question, que cette méthode thérapeutique du tétanos n'a donné que des résultats très contestables et que, malgré ce qu'en ont dit Behring et Kitasato, malgré un certain nombre d'observations italiennes qui paraissent favorables à la méthode, malgré encore certaines observations françaises récentes (Bousquet, Scheyron, Quénu, Lucas Championnière, etc.), les injections sous-cutanées de sérum antitétanique comme moyen curatif ne constituent pas un traitement de choix; on a même pu dire qu'elles n'avaient donné de guérison que pour les cas qui auraient guéri par le chloral ou la morphine (Tuffier); bien plus, d'aucuns ont prétendu qu'elles n'avaient aucune action même dans les tétanos chroniques (Berger), d'autres enfin ont parlé d'effets malencontreux (Bazy).

Sérothérapie antitétanique curative par la méthode intra-cérébrale de MM. Roux et Borrel. — Avant la

communication de MM. Roux et Borrel au Congrès de Madrid (avril 1898), on avait pu dire que pour le tétanos nous n'en étions encore qu'au traitement préventif et que sa sérothérapie curative était tout entière à reprendre (Landouzy). Bientôt une année s'est écoulée depuis cette communication et l'on se demande si de telles paroles pourraient encore être prononcées.

L'objet principal de notre travail était de répondre à cette question ; malheureusement, comme nous le verrons plus loin, il n'est pas possible de le faire d'une façon formelle soit dans un sens, soit dans l'autre et nous devons attendre qu'un plus grand nombre de faits soient venus nous éclairer sur ce point.

Mais revenons à la communication de MM. Roux et Borrel, qui fut le point de départ de la sérothérapie antétanique intra-cérébrale, et résumons les résultats qui leur furent fournis par leurs recherches ;

Après des considérations sur l'affinité spéciale de la toxine tétanique pour les cellules nerveuses, considérations suggérées par les expériences de Wassermann et Takaki, MM. Roux et Borrel étudient d'abord la maladie tétanique que l'on obtient lorsqu'on inocule directement la toxine tétanique dans l'écorce cérébrale des animaux sensibles. Ils décrivent sous le nom de tétanos cérébral, une maladie très spéciale, caractérisée par des phénomènes d'excitation, des crises convulsives épileptiformes, des troubles moteurs, de la polyurie, etc.

Cette maladie tétanique est absolument différente du tétanos ordinaire avec les contractures si caractéristiques ; elle n'en est pas moins spécifique. Suivant les points de

la substance cérébrale qui sont touchés, la maladie se présente avec des symptômes différents qui correspondent à l'excitation par la toxine de tel ou tel groupe cellulaire. MM. Roux et Borrel ont étudié ce tétanos cérébral chez le lapin qui est beaucoup plus sensible à l'injection intra-cérébrale qu'à l'injection sous-cutanée, alors que, en revanche, le cobaye, le rat, la souris sont moins sensibles que par la voie hypodermique.

Complétant leurs expériences, ils prirent des lapins immunisés contre l'infection sous-cutanée et les montrèrent sensibles à l'injection de 1/10 de centimètre cube de poison tétanique dans le cerveau, c'est-à-dire d'une dose qui, dans la cuisse d'un lapin neuf de même poids, ne déterminait même pas un tétanos local ; pourtant le sang de ces animaux était antitoxique ; en effet, ils avaient reçu jusqu'à 40 centimètres cubes de sérum antitétanique, 48 et 96 heures avant l'inoculation intra-cérébrale, c'est-à-dire que l'antitoxine avait eu le temps de se répandre partout, et une goutte de sang d'un de ces lapins, ajoutée à la quantité de poison tétanique capable de donner un tétanos cérébral mortel, la rendait inoffensive lorsqu'on introduisait le mélange dans le cerveau d'un animal neuf ; bien plus il suffisait que la piqûre intra-cérébrale déterminât une légère hémorrhagie pour empêcher l'apparition des accidents. « On conçoit que cette minuscule « extravasation de sang suffise parfois pour neutraliser la « petite quantité de toxine introduite, surtout chez les lapins qui ont eu des doses énormes de sérum (Roux et « Borrel) ». « Il y a donc une limite à ces expériences, « ajoutent MM. Roux et Borrel. En réalité la portion du

« poison qui agit est celle qui est pour ainsi dire happée
« par les cellules. Aussi la maladie est-elle souvent plus
« lente chez les lapins au sérum, qui se comportent alors
« comme les lapins neufs qui n'ont reçu que de très pe-
« tites doses de toxine. »

De tout ceci on peut conclure que l'antitoxine injectée sous la peau, qui n'a pas pour les cellules nerveuses la même affinité que la toxine, reste dans le sang; elle n'atteint pas les cellules nerveuses et ne les protège pas.

La toxine au contraire pénètre dans la substance nerveuse, est extraite du sang, et fixée par les éléments nerveux pour lesquels elle a une affinité toute spéciale (Wassermann et Takaki). Le contre-poison n'arrive donc pas au contact du poison et ces deux substances, pourtant si rapprochées ne se rencontrent pas.

Le sérum est efficace contre la toxine mise sous la peau, puisque la majeure partie de celle-ci passera par le sang, mais il est impuissant contre le poison arrivé déjà aux centres nerveux, et ceci explique les échecs obtenus dans le traitement du tétanos déclaré par les injections sous-cutanées de sérum antitoxique; il ne suffit pas de donner de l'antitoxine il faut la mettre au bon endroit, « il faut la mettre là même où progresse la toxine et « préserver les portions vitales de la moelle avant qu'elles soient atteintes ». (Roux et Borrel). Ce n'est donc pas dans le sang des tétaniques qu'il faut accumuler l'antitoxine pour les guérir, car l'antitoxine neutralise bien le poison « qui circule encore, mais elle n'atteint « pas celui qui est fixé aux éléments de la moelle

« épinière. Elle limite l'empoisonnement, si celui-ci est
« trop avancé, la maladie suivra son cours, car la
« toxine diffusera de cellule nerveuse à cellule nerveuse
« à l'abri de l'antidote ». (Roux et Borrel).

Partant de ces idées MM. Roux et Borrel imaginent de
porter directement l'antitoxine dans la substance cérébra-
le. L'expérimentation leur donna raison et sans entrer
dans tout le détail des expériences qu'il firent, disons
qu'ils purent guérir des cobayes, des lapins, alors que le
tétanos était déjà déclaré depuis plus de quatorze heures
et à un moment où l'injection de doses massives de sérum
sous la peau ne donne aucun résultat.

Voici quelques-unes de leurs conclusions : « Quelques
« gouttes de sérum antitétanique dans le cerveau guéris-
« sent mieux le tétanos que de grandes quantités intro-
« duites dans le sang ou sous la peau ».

« Les cobayes rendus tétaniques au moyen d'échardes
« peuvent aussi être guéris, de même que les lapins aux-
« quels on a injecté une dose mortelle de toxine dans les
« muscles. »

« L'antitoxine portée dans le cerveau protège la moelle
« supérieure alors que la moelle inférieure est déjà attein-
« te par le poison, mais elle ne défait pas les lésions
« accomplies; les contractures établies au moment de l'in-
« tervention persistent longtemps. »

L'injection intra-cérébrale ne sauve pas tous les ani-
« maux tétaniques ; si l'empoisonnement des parties su-
« périeures de la moelle est fait, la mort ne sera pas évi-
« tée. Il y a un temps après lequel l'antitoxine ne peut
« rien quelle que soit la façon dont elle est employée. L'in-

« jection intra-crânienne augmente la période d'intervention efficace. »

« Il est bien entendu que nous ne proposons pas d'inonder d'emblée de sérum le cerveau des hommes tétaniques. Il faut avant tout multiplier les essais sur diverses espèces animales, car il se pourrait que sur les chevaux et les moutons, par exemple, le résultat fût différent de celui constaté chez les cobayes. *Un animal mal dont le tétanos serait bulbaire dès le début ne guérirait peut être pas mieux par le sérum injecté dans le cerveau que par le sérum injecté sous la peau* ».

La dernière partie du travail de MM. Roux et Borrel est consacrée à l'étude expérimentale de l'immunité acquise (active) et de l'immunité naturelle. Ils concluent que, au point de vue de la théorie de l'immunité, l'étude du tétanos cérébral a permis de montrer *que ce n'est jamais la cellule nerveuse qui est immunisée*. Toujours, l'immunité acquise, comme l'immunité naturelle, tient à ce que les toxines sont arrêtées avant d'aller atteindre les cellules sensibles. Ils ajoutent que toutes leurs expériences tendent à faire abandonner complètement l'idée d'une accoutumance ou d'une insensibilité des cellules nerveuses, du moins des cellules nerveuses du cerveau, chez un animal immunisé activement ou jouissant de l'immunité naturelle. Nous avons déjà, dans la première partie de notre thèse, exposé et discuté ces idées; nous n'y reviendrons pas ici.

Sérothérapie antitétanique curative par injections sous-arachnoïdiennes. — Avant de terminer ce chapitre,

nous allons exposer brièvement la méthode de M. A. Sicard sur le traitement du tétanos par injections sous-arachnoïdiennes intra-rachidiennes de sérum antitoxique. Cette méthode, qui n'est guère encore qu'expérimentale, bien que dans notre observation XI, elle ait été tentée, ne paraît pas devoir donner de résultats meilleurs que la méthode intra-cérébrale; il semble même résulter au contraire que, tant entre les mains de M. Roux qu'entre celles de M. Sicard, elle n'a fourni que des résultats nuls ou peu probants.

Quoiqu'il en soit, voici en quoi consiste cette méthode qui fut expérimentée sur des chiens: on doit opérer par la voie sous-arachnoïdienne lombaire, injecter des doses considérables de sérum antitétanique (60 à 70 cm³) et intervenir dès l'apparition des contractures, si l'on veut obtenir des résultats positifs et la survie définitive.

Lorsqu'on veut employer cette méthode chez un tétanique, il faut préalablement faire une ponction lombaire et évacuer une certaine quantité de liquide céphalo-rachidien que l'on remplace par une quantité à peu près équivalente de sérum antitétanique (60 à 70 cm. 3). A. Sicard prétend qu'il « existe des différences très notables, « dans les résultats obtenus, entre l'inoculation sous l'arachnoïde lombaire et l'inoculation sous l'arachnoïde « cérébral. La voie lombaire se prête mieux que la voie « crânienne à l'inoculation de hautes doses de liquide et à « la diffusion rapide autour du cortex cérébral et dans « les ventricules latéraux ».

En outre du peu de résultats donnés, la méthode de M. Sicard n'est pas sans présenter quelques dangers, ce

qui lui fera toujours préférer la méthode intra-cérébrale de MM. Roux et Borrel dont tous les chirurgiens ont reconnu l'innocuité. En effet, n'y a-t-il pas lieu de craindre, en faisant la ponction lombaire, qu'il ne se produise des effets de décompression, voire même un choc bulbaire capable d'amener l'arrêt complet de la respiration? sans doute cette syncope respiratoire peut n'être pas durable, mais il peut se faire aussi que la mort s'ensuive, surtout chez les sujets qui présentent des lésions cérébrales ou médullaires. Pour ces raisons nous pensons que cette méthode ne devra être employée qu'avec une extrême prudence, d'autant que nous ne croyons pas qu'on puisse lui rapporter, jusqu'à ce jour, un seul cas de guérison du tétanos.

Laissons donc de côté cette méthode pour ne plus nous occuper que de celle de MM. Roux et Borrel dans ses applications à l'homme. Avant d'examiner les moyens qui furent employés pour appliquer leur méthode à l'homme et d'envisager les résultats qu'elle a donnés, nous allons exposer et discuter dans le chapitre suivant toutes les observations que nous avons pu réunir sur ce point.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS ET DISCUSSION DES OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Tétanos traumatique traité et guéri par injection intra-cérébrale d'antitoxine (méthode de E. Roux et A. Borrel) par MM. A. Chauffard et Quénu.

Edouard M... est âgé de 16 ans. C'est un jeune homme bien portant, sans antécédents pathologiques ni tare préalable. Il est assez grand, très intelligent, mais de structure un peu frêle et encore presque infantile, comme en témoignent le faible développement du système pileux au visage et une hypertrophie très appréciable des deux glandes mammaires. Il est jardinier de son état, et le 8 avril, il est blessé par un châssis de serre qui lui tombe sur les doigts et lui écrase l'extrémité de l'index et de l'annulaire de la main gauche.

Après l'accident le malade est soigné par un pharmacien qui le panse avec de l'amadou imbibé de perchlorure de fer. Le malade ne se présente que le 12 à la consultation de Cochin ; à ce moment on constate :

1° Les deux plaies des doigts II et IV de la main gauche ; il y a fracture de la phalangette à sa base ; en outre une plaie anfractueuse qui divise tous les ligaments de la moitié dorsale de la troisième phalange, et qui se prolonge en bas en décollant un peu l'os des ligaments palmaires.

2° Sur la face dorsale de la main une rougeur dorsale et trois ou quatre phlyctènes, grosses comme un œuf de pigeon contenant une sérosité jaunâtre louche.

Toute la main est tuméfiée, œdématiée, mais le malade ne souffre pas trop. Pas de fièvre.

Jusqu'au 22 avril, il est soigné à la consultation avec des pansements humides phéniqués. Le gonflement de la main persiste ; le malade continue à travailler un peu.

22 avril. — Le malade accuse une gêne dans la mâchoire et se plaint d'une dent. Il est adressé au dentiste qui ne lui trouve rien dans la bouche et pense au tétanos ; néanmoins il n'est prescrit qu'un gargarisme phéniqué.

23 avril. — Les symptômes sont devenus plus nets : difficulté pour ouvrir la bouche ; alimentation solide impossible, mais les liquides passent facilement ; pas de dysphagie.

Douleurs dans la nuque ; les mouvements de latéralité de la tête sont encore possibles, mais ceux de flexion et d'extension sont difficiles et douloureux.

Au lieu d'entrer à l'hôpital, le malade demande à prévenir ses parents et ne revient que le lundi matin. En ville, on lui a appliqué deux mouches de Milan dans le dos, entre les épaules.

25 avril. — Le malade est admis d'urgence et placé dans le service de M. Chauffard.

Temp. 36°9 ; pouls 120 ; respiration 16. Raideur absolue de la nuque, et de la tête ; le malade ne peut tourner la tête immobili-

sée sur son oreiller. Trismus très prononcé ; le malade ne peut montrer le bout de sa langue entre ses arcades dentaires. Contraction des muscles de la face ; rire sardonique. La flexion du tronc est encore possible. Pas de contractions paroxystiques, ni de secousses spasmodiques. Pas de dysphagie, le malade avale facilement. Rien du côté des muscles inspireurs ; pas de dyspnée. Le malade a conservé toute son intelligence et répond sans trop de difficultés à toutes les questions qu'on lui pose.

Dans la journée le malade reçoit comme traitement 20 cm³ de sérum antitétanique sous la peau.

Il n'a pas uriné de midi à 10 heures du soir.

26 avril. — Matin temp. 37°2. Pouls 120. Le malade a eu quelques convulsions et soubresauts tétaniques. Tout son dos est raide ; on peut le soulever entièrement d'une seule pièce. Les muscles abdominaux sont durs et contracturés ; seuls les membres sont encore libres.

M. Chauffard, devant l'aggravation des symptômes, estime qu'il y aurait lieu de recourir aux injections intra-cérébrales d'antitoxine, et il fait appel à MM. Roux et Borrel. M. Quénu qui a été adjoint aux médecins précédents, examine le malade à la fin de la visite et, après une consultation avec MM. Roux et Borrel, accepte de se charger de l'intervention chirurgicale, qui aura lieu à trois heures de l'après-midi. Les parents du jeune homme, mis au courant de la situation, ont donné leur consentement à l'opération.

La tête est entièrement rasée, aseptisée et munie d'un pansement. Le malade étant endormi sous le chloroforme, l'injection d'antitoxine est successivement faite à droite, puis à gauche. Du côté droit, M. Quénu pratique une petite incision du cuir chevelu, courbe, à concavité antéro-inférieure longue de 4 centimè-

tres et allant d'emblée jusqu'à l'os. Le centre de cette incision est situé sur le trajet d'une verticale passant par le bord antérieur de l'apophyse orbitaire externe à 8 centimètres de celle-ci.

Le petit lambeau curviligne qui résulte de cette incision est rapidement disséqué et détaché de l'os avec la rugine; deux pinces de Kocher le tiennent relevé en arrière et en haut. On trépane alors avec une petite fraise qui donne une ouverture de 8 millimètres de diamètre.

La dure-mère, mise à nu, est incisée suivant un diamètre. M. Quénu enfonce l'aiguille à une profondeur de 5 à 6 centimètres; et M. Roux pousse lentement l'injection.

On injecte environ 1 centimètre $1/2$ à 2 centimètres de sérum concentré à moitié (sérum sec desséché, redissous dans 5 centimètres 3 au lieu de 10 centimètres 3) et préparé au moment même par MM. Roux et Borrel; l'injection, poussée goutte à goutte par M. Roux dure environ 6 minutes.

Le trocart est retiré; pas d'hémorrhagie; aucun phénomène spécial pendant l'injection. Trois points de suture ferment la plaie cutanée. L'opération est répétée du côté gauche; incision de 3 centimètres au même point; trépanation, injection, suture de la plaie cutanée.

Enfin, pendant l'opération, les plaies des doigts sont désinfectées.

Ablation, aux ciseaux, des débris septiques; ongles,, fragments d'épiderme, morceaux de tissu cellulaire et de tendons sphacelés, esquilles osseuses, qui sont recueillis dans un tube stérilisé pour être inoculés. *Brossage des plaies au savon puis à l'alcool, à l'éther et au sublimé.* Pansement humide au sublimé.

Pendant toute l'opération, qui a duré environ trois quarts d'heure, le malade a très bien dormi; pendant l'injection en par-

ticulier, on n'a rien noté de spécial; le pouls à 130, est resté absolument sans changement comme rythme, fréquence ou force.

Après une heure, le malade, sorti du sommeil chloroformique, dit quelques mots, répond très bien aux questions posées. L'intelligence est intacte, la mémoire complète; il raconte son histoire, les détails de son accident; il peut même lire. Les mouvements des membres sont faciles, non douloureux.

6 heures, Temp. 37°,2, pouls 122; respiration 25. Le malade est calme, n'accuse aucune douleur spontanée; sa figure est toujours grimaçante. Toujours raideur douloureuse de la nuque. Un peu d'ensellure lombaire; on passe aisément la main et le bras entre le dos du malade et le plan du lit; il est vrai que le malade est un peu élevé par ses oreillers.

7 heures, Temp. 37°,3; pouls 122; respiration 26. Le malade paraît ouvrir un peu mieux la bouche. Il se plaint de douleurs dans le dos, au niveau des plaies de ses mouches de Milan. Il urine lui-même 550 gr.

8 heures, Temp. 37°; pouls 110; resp. 22. Le malade demande constamment à boire, se plaint que son pansement de la tête le serre trop; il lui attribue la gêne causée par le trismus.

9 heures, Temp. 37°,5; pouls 124; resp. 26.

11 heures, Temp. 38°; pouls 132; resp. 24. Peau chaude et moite; le malade transpire beaucoup. Il est alimenté avec un Todd et des grogs froids, qu'il aspire avec un tube de caoutchouc.

27 avril. — Minuit, Temp. 38°,2; pouls 140; resp. 26; une heure: Temp. 38°,2; pouls 150; resp. 28. Le malade est agité et a un peu de délire. 2 heures, Temp. 38°,2; pouls 140; resp. 28. Urine environ 100 grammes. 3 heures: Temp. 38°; pouls 130; resp. 34. 5 heures: Temp. 37°,8; pouls 125; respiration 24. Le

malade urine 100 grammes. 6 heures : Temp. 38°,6 ; pouls 138 ; resp. 36. Le malade urine 180 grammes. 7 heures : Temp. 38°,8 ; pouls 132 ; resp. 26. 8 heures : Temp. 39° ; pouls 134 ; resp. 30. 9 heures, Temp. 39° ; pouls 140 ; resp. 30.

Transpiration abondante. Le malade se trouve bien ; il est gai ; pas de rictus. Secousses tétaniques douloureuses de temps en temps.

10 heures : Temp. 38°,8 ; pouls 140, resp. 30.

Le malade n'ayant pas été à la selle depuis plusieurs jours, on lui administre un lavement glycéринé qui amène des selles abondantes avec matières dures.

Le pansement de la main est refait ; bains de sublimé. Les plaies sont touchées à la teinture d'iode. Pansement humide. On continue à donner pour tout traitement, des grogs glacés et du lait (1 litre 1/2 par 24 heures) pris par aspiration. 11 heures ; Temp. 38°,5 ; pouls, 148 ; resp. 29. midi : temp. 38°,1 ; pouls 140 ; Resp. 30. 4 heures du soir : temp. 38°,6, pouls 138 ; resp. 24.

Le malade se plaint beaucoup de la nuque ; quelques soubresauts. Soif intense, le malade demande du lait à chaque instant. La langue, qui a été pincée pendant l'opération, et sa bouche, répandent une odeur infecte ; pour la combattre on le fait gargariser fréquemment.

Un peu de divagation. 8 heures du soir temp. 38°,9 ; pouls 136 ; resp. 28. Le malade ne pouvant pas dormir, on lui donne 1 gr. de chloral.

28 avril. — Minuit : temp. 38° ; pouls 128. 4 heures temp. 38°,6 ; pouls... 8 heures : temp. 38° ; pouls 158. Toute la nuit le malade a été agité ; subdélire. Il n'a pas dormi un instant. Transpiration considérable. Ce matin, ils se plaignent surtout de douleurs lombaires. Il n'a pas uriné depuis hier au soir ; on lui retire envi-

ron 350 gr. d'urine avec une sonde. Injection de 500 gr. de sérum artificiel et de 20 cm. 3 de sérum antitétanique. Le pansement de la main est refait, bain d'eau oxygénée ; attouchement à la teinture d'iode. Pansement humide au sublimé. Le malade continue à s'alimenter avec du lait (2 litres).

Un lavement simple amène une selle. Midi : temp. 38° ; 4 heures temp. 38°4 ; pouls 128. Le malade a été sondé à trois heures, ce qui a ramené 350 gr. d'urine, en tout 900 gr. pour les 24 heures. Le malade est plus calme ; secousses tétaniques intermittentes. 8 heures : temp. 39°.

29 avril. — Minuit : temp. 39°2 ; 4 heures : temp. 38°7. 8 heures : temp. 38°7 ; pouls 140.

Le malade a passé une nuit très agitée, subdélire ; il est tombé de son lit en s'agitant et ce matin il se plaint de douleurs dans les jambes et au niveau des reins. Il a beaucoup transpiré.

Ce matin, il paraît un peu reposé, mais il présente néanmoins une excitation anormale ; il cause beaucoup, répond aux questions, puis se perd, prononce des paroles incohérentes, et quelques hallucinations. Apparition de petits sudamina prurigineux sur tout le corps ; le malade n'urine pas seul, on est obligé de le sonder ; 260 gr. d'urine dans la journée.

Le trismus paraît plus intense que la veille, le malade prend avec peine son biberon ; la figure est redevenue un peu grimaçante.

Traitement. — Injection de 20 cm. 3 de sérum antitétanique, injection de 800 grammes de sérum artificiel, 2 litres 1/2 de lait dans la journée, un lavement nutritif qui est gardé. Pansement de la main comme hier. Dans l'après-midi, le malade est assez tranquille. Midi : Temp. 38°. 4 heures : temp. 39°4 ; Pouls 150. 8 heures : temp. 39°4 ; pouls 148.

Quelques secousses; le malade se plaint de sa jambe droite où on lui a fait les injections de sérum ; il cause à tort et à travers, mais répond bien aux questions qu'on lui pose.

30 avril. — Minuit : temp. 38°. 4 heures : temp. 38°,2 ; 8 heures : temp. 38° ; pouls 120. La nuit a été agitée. Ce matin le malade est beaucoup plus calme ; l'état est stationnaire ; toujours quelques secousses douloureuses. *Traitement* : 1 litre de sérum artificiel, en injection sous-cutanée qui est mal supportée ; injection douloureuse, mal résorbée ; douleurs très vives dans la région qui est œdématiée ; le malade se plaint aussi de sa jambe droite ; 20 cm. 3 de sérum antitétanique, 2 litres 1/2 de lait dans la journée 1 lavement nutritif le soir. Pansement de la main, les doigts vont très bien, les plaies granuleuses sont de bon aspect.

Le malade urine 750 grammes grâce à la sonde. Midi ; Temp. 38°1. Quatre heures : temp. 39°,4 ; pouls 152 ; huit heures : temp. 39°,4 pouls 148. L'après-midi une crise douloureuse assez vive, occasionnée par des essais d'expulsion de crachats qu'il ne peut faire qu'aux prix de secousses et d'efforts violents.

1^{er} mai. — Minuit, temp. 38°,9, 4 heures : temp. 38°,9, 8 heures : temp. 38°,4 ; pouls 124. Le malade a eu une nuit très agitée ; il n'a pas encore dormi depuis l'opération. Le matin, il se plaint de douleurs très vives dans le côté droit et la jambe correspondant à l'injection ; il se plaint en outre de douleurs articulaires très vives, aux coudes, aux genoux, aux pieds. *Traitement* : 20 cent. 3 de sérum antitétanique, 3 litres de lait, 1 lavement nutritif. Le malade doit toujours être sondé ; 800 grammes d'urine. Le pansement est refait comme d'habitude. Midi : Temp. 38°.4, pouls 120 ; 4 heures : Temp. 38°,2, pouls 120. Le malade a dormi un peu cet après midi, mais presque aussitôt il était

réveillé par des secousses douloureuses. Il est calme; 8 heures : Temp. 38°.

2 mai. — Minuit : Temp. 38°,9, 4 heures : temp. 37°,9.

8 heures : temp. 37°,9, pouls 132.

Le malade a dormi une grande partie de la nuit ; ce matin il est très calme et n'a plus de subdélire. Encore quelques douleurs articulaires. Trois litres de lait ; 1 lavement nutritif ; 10 cent. 3 de sérum antitétanique, pansement de la main comme à l'ordinaire ; 750 grammes d'urine dans la journée. Midi : temp. 38°, 4 heures : temp. 38° ; pouls 123.

Le malade a quelques secousses douloureuses et se plaint de ses muscles lombaires. 8 heures : temp. 37°,4.

3 mai. — Minuit : temp. 37°,2 ; 4 heures : temp. 38° ; 8 heures : temp. 38°, pouls 134.

Le malade a mal dormi la nuit ; il n'accuse pas de douleurs spontanées. Le pansement de la tête est défait, ablation des fils. La réunion est parfaite à gauche ; à droite, un des fils a suppuré par inoculation secondaire ; il en résulte un peu d'écartement d'une partie de la plaie. Le pansement de la main n'est plus refait que tous les deux jours ; 750 d'urine avec la sonde ; 3 litres de lait ; 20 cent. 3 de sérum antitétanique. Midi : temp. 38°,1, 4 heures : temp. 38°, pouls 120. Le malade a dormi un peu cet après-midi ; sueurs abondantes. 8 heures : temp. 38°,2, pouls 128. Minuit : temp. 37°,9.

4 mai. — 8 heures du matin : temp. 37°,6, pouls 100 ; 8 heures du soir : temp. 37°,7 ; pouls 96.

Le malade va beaucoup mieux et entre vraiment en convalescence.

L'état tétanique est toujours le même ; il ne peut ouvrir la

bouche ; raideur absolue du tronc. Mouvements de la tête impossibles.

Urines : 750 grammes. Le malade peut aller à la selle sans lavement.

Eruption sur tout le dos de papules ou même par places de véritables pustules ressemblant à de l'acné.

5 mai. — Matin, temp. 37°,4, pouls 100. Urines 750 grammes; soir, temp. 37°,5, pouls, 100.

Le malade dort bien maintenant ; encore quelques petites secousses tétaniques pendant le sommeil.

6 mai. — Matin, temp. 37°,3, pouls 92 ; soir, temp. 37°6, pouls 96.

7 mai. — Matin, temp. 37°,6, pouls 106 ; soir temp. 37°,7, pouls 100.

Le malade commence à uriner seul.

La tête commence à pouvoir être mobilisée. Il se plaint encore de son pied.

8 mai. — Matin, temp. 37°, pouls 96. Urines 600 grammes ; soir temp. 37°,3, pouls 102.

Amélioration considérable : le malade remue la tête et peut presque s'asseoir. Il commence à pouvoir manger un œuf.

9 mai. — Matin, temp. 38°,2, pouls 120. Urines : 1 litre; soir, temp. 37°,4, pouls 108.

Le malade a mal dormi ; il est plus agité ce matin. Eruption de papules généralisée. Quelques petites plaies au sacrum et au dos que l'on panse à la poudre de Championnière. Les mouvements volontaires de la tête sont beaucoup plus étendus et plus faciles ; le malade commence à ouvrir la bouche.

10 mai. — Matin, temp. 37°,4, pouls 108. Urines, 2 litres 900; soir, temp. 37°,3, pouls 88.

11 mai. — Matin, temp. 36°,8, pouls 88. Urines 1600 grammes; soir, temp. 36°,9, pouls 88.

14 mai. — Le malade ouvre maintenant complètement la bouche et peut commencer à manger de la viande. La plaie droite de la tête à bourgeons exubérants est énergiquement cautérisée au nitrate tous les jours, et pansée.

18 mai. — Le malade peut s'asseoir sur son lit et rester assis dans un fauteuil.

20 mai. — Opération de régularisation des plaies des doigts par M. Quénu, résection aux ciseaux d'une partie de la base de la phalange du deuxième et quatrième doigt de la main gauche. Curettage des plaies surtout de celle de l'index. }

Réunion par un crin. Pansement sec. Le malade conservera donc l'extrémité des doigts qui seront un peu plus courts de quelques millimètres. Les pansements de la tête sont continués.

22 mai. — La plaie de la tête est réduite de $\frac{1}{3}$ environ. Cautérisation, lavage à l'alcool, pansement sec. Le malade commence à pouvoir se lever et à marcher.

27 mai. — Les crins des doigts sont enlevés; les deux extrémités des doigts sont bien reprises. Le malade va tout à fait bien maintenant; il reste levé toute la journée et descend au jardin.

29 mai. — On constate un peu d'œdème péri-malléolaire, surtout le soir, mais persistant pendant la nuit et le matin. Les urines, examinées avec soin, ne contiennent pas d'albumine et n'en ont jamais contenu; on constate un léger souffle extra-cardiaque en dessous de la pointe.

10 juin. — L'œdème des malléoles a disparu; il n'y a pas d'albumine.

On entend toujours un souffle extra-cardiaque très léger; l'impulsion cardiaque est exagérée, et, de temps en temps, on constate des irrégularités du pouls; la tension artérielle est de 20.

OBSERVATION II

*Recueillie par M. Bacaloglu dans le service de M. Troisier.
Mort.*

Le 9 juin à une heure de l'après-midi, il est entré à l'hôpital Beaujon dans le service de mon maître M. Troisier, un malade âgé de 38 ans, qui présentait du trismus, et une très légère contracture de la nuque. La température était à 38°; aucune plaie, aucune excoriation sur le tégument externe. Nous pensons qu'il s'agit d'un cas de tétanos au début; et d'accord avec notre collègue de garde Lacapère, nous lui pratiquons une injection sous-cutanée de sérum antitétanique de 10 cent. 3 et nous prescrivons 8 grammes de chloral.

Dans les antécédents héréditaires de notre malade rien à relever; il est marié, père de deux enfants bien portants. Agriculteur à Nanterre, il bine des betteraves et des choux et emploie beaucoup de fumier pour engraisser la terre.

La maladie a débuté brusquement le mercredi 8 juin à midi. Il veut manger et il remarque qu'il ne peut pas ouvrir la bouche. Il ressent en outre de violentes douleurs dans les épaules; le soir il prend comme alimentation rien qu'un peu de lait. Malgré cet état il avait travaillé toute la journée du mercredi. Dans la nuit de mercredi à jeudi, il éprouve un peu de raideur de la nuque et à son entrée à l'hôpital nous constatons, avec les symptômes déjà énumérés, que la respiration est à 25 par minute, le pouls à 90. La peau est moite.

Le vendredi 10 juin, au moment de la visite nous constatons

que le malade répond parfaitement aux questions qu'on lui pose ; l'intelligence et la mémoire sont nettement conservées.

La contracture a fait de grands progrès depuis hier ; la figure est grimaçante ; si on lui dit d'ouvrir la bouche, on voit se dessiner les muscles du cou comme des cordes tendues et malgré ces efforts il parvient à écarter à peine de quelques millimètres les arcades dentaires. Il existe également de la contracture des muscles de la nuque ; le sommet de la tête est enfoui dans l'oreiller, la tête et le tronc forment un arc de cercle. Les muscles pectoraux et abdominaux sont également rigides et la respiration se fait surtout grâce au diaphragme qui supplée.

Pas de contracture des membres supérieurs et inférieurs. Par moment à l'occasion d'un bruit, d'une porte brusquement fermée, le malade a des paroxysmes douloureux. Il éprouve des tressaillements pénibles dans les muscles de la face et la contracture de la nuque s'accroît. Ces paroxysmes durent à peine quelques secondes.

A onze heures du matin nouvelle injection de 10 cent. 3 de sérum antitétanique ; temp. 38°. Pouls 108. Resp. 30.

Nous considérons le cas comme extrêmement grave. L'évolution rapide, les petits accès paroxystiques, l'accélération de la respiration nous fait porter un pronostic des plus sombres.

Alors, nous souvenant d'un cas de MM. Chauffard et Quénu dans lequel il a été pratiqué une injection intra-cérébrale de toxine antitétanique, nous demandons le conseil du Docteur Borrel, préparateur à l'institut Pasteur. Bien que notre cas soit plus avancé que celui de MM. Chauffard et Quénu, le Docteur Borrel est d'avis d'essayer comme dernière ressource l'injection de sérum dans la substance cérébrale. On fait une injection sous-cutanée de sérum antitétanique de 20 cent. 3 à deux heures et demie

de l'après-midi. M. Lejars pratique la trépanation à 3 heures et demie.

Remarquons que même pendant l'anesthésie chloroformique, la raideur musculaire du cou et du thorax persistent. Il enlève deux petites couronnes de trépan de 3 à 4 mm. de chaque côté du crâne, au niveau de la partie supérieure des bosses frontales.

Par les perforations ainsi produites, avec une aiguille longue de 3 cent. et enfoncée dans la subst. cérébrale, le Docteur Borrel injecte 14 cent. 3 de sérum tétanique solidifié, qui a été dissous dans 5 cent. cub. 1/2 de sérum normal.

On injecte de la sorte 2 cm. cub. 3 1/2 à gauche, 3 cent. cub. et 3 à droite, quantité qui représente 14 cent. cub. de sérum antitétanique. L'opération dure à peine une demi-heure ; elle est d'une grande simplicité.

Le malade se réveille ; on compte 34 respirations à la minute, 110 de pouls. Nous le voyons à 10 heures du soir ; la température a monté à 39°5. Le pouls est à 150, la respiration à 38. Le trismus est moins accusé, mais les paroxysmes sont plus rapprochés, plus intenses. La contracture a gagné légèrement les membres supérieurs et inférieurs.

La nuit a été agitée, la respiration est devenue plus hâleante et plus fréquente.

Le malade meurt par arrêt de la respiration à 7 heures du matin.

Nous avons pratiqué l'autopsie le lendemain matin. Après avoir enlevé la calotte crânienne et la dure-mère, nous constatons que la surface du cerveau présente une congestion intense ; mais au milieu de la 3^e circonvolution frontale gauche, il y a une zone de l'étendue d'une pièce de 5 francs où la congestion est à son maximum et se traduit par une surface rouge sombre ; c'est le niveau

de la piqure ; écartant le sillon qui sépare la 3^e de la 2^e frontale, nous constatons une petite zone de ramollissement cortical ; et en pratiquant des coupes nous constatons qu'au dessous, la substance nerveuse est tout à fait intacte.

Du côté opposé, on voit nettement la portion du cerveau où a pénétré l'injection, sous la forme d'une zone jaunâtre ; là il n'y a pas de ramollissement de la substance grise ou blanche ; ce qui nous fait croire que l'injection à gauche n'a pas pénétré dans le parenchyme, mais que l'aiguille s'est arrêtée au fond d'une scissure effleurant à peine l'écorce. Signalons encore, au point de vue macroscopique, l'intégrité absolue du bulbe, de la protubérance et du cervelet.

Mais au niveau du pied postérieur de la capsule interne gauche, près du genou nous avons trouvé un petit foyer rouge d'hémorragie cérébrale récente, de la grosseur d'un petit pois.

Du côté des organes thoraciques, signalons la parfaite intégrité du cœur ; une congestion intense des poumons, avec des noyaux de légère broncho-pneumonie aux bases. Les reins, la rate, l'estomac sont normaux.

Nous relevons dans notre observation l'absence de porte d'entrée visible ; aucune plaie, aucune lésion viscérale. Puis l'échec de la médication par le sérum antitétanique introduit sous la peau et dans la substance cérébrale.

OBSERVATION III

*Un cas de tétanos traité par l'injection intra-cérébrale d'antitoxine,
par M. Garnier interne des hôpitaux. Guérison.*

Le nommé A... Joseph, âgé de 53 ans, charretier, entre le 6 juin 1898 à l'hôpital de la Porte-d'Aubervilliers dans le service de M. Roger. Cet homme est tombé malade le 5 juin ; déjà depuis trois ou quatre jours il ressentait un peu de gêne pour ouvrir la bouche mais ce n'est que le 5 juin qu'il a dû quitter son travail. A ce moment la contracture de la mâchoire est devenue permanente et il éprouve des douleurs dans la nuque, la colonne vertébrale et les lombes.

Nous le voyons au moment de son arrivée, c'est-à-dire à 11 heures du soir ; nous constatons un trismus assez intense, mais le malade peut encore entr'ouvrir la bouche ; il y a de plus de la raideur dans les muscles des membres inférieurs et du tronc ; le pouls et la respiration sont calmes, la température est à 38°,9 ; il n'y a pas de crises convulsives douloureuses. Le malade est porteur de deux ulcères variqueux siégeant à la face interne de sa jambe gauche. Le diagnostic de tétanos est évident ; nous faisons de suite une injection de 10 cent. 3 de sérum antitétanique dans les veines. Le lendemain matin, la température est tombée à 37° ; il n'y a pas eu de crises convulsives, mais le malade est entièrement contracturé et se plaint de douleurs assez vives. M. Roger qui voit alors le malade confirme le diagnostic et prescrit deux lavements de chloral, un de 6 grammes le matin et un autre de 4 grammes pour la soirée. Dans la journée, l'état reste

le même ; le soir vers 9 heures il se produit une petite crise douloureuse qui ne se renouvelle pas ; la température est à $37^{\circ},4$.

Le lendemain 8. — L'état général est toujours bon, la crise convulsive d'hier soir est restée unique; aussi devant la bénignité des symptômes l'intervention est différée ; on se contente de faire une nouvelle injection intra-veineuse de 20 cent. 3 de sérum anti-tétanique et l'on continue le chloral à la dose de 8 gr. en deux fois. Mais dans la journée l'état du malade s'aggrave, d'autres crises convulsives apparaissent qui se répètent la nuit suivante.

Le 9. — La température est à $38^{\circ},2$, les crises sont devenues fréquentes et se répètent toutes les deux ou trois minutes.

Le malade est en opisthotonos, tous les muscles sont fortement contracturés, les mâchoires ne s'entr'ouvrent que difficilement, le thorax entier est immobilisé, les intercostaux sont pris, la respiration est uniquement diaphragmatique. L'intervention est décidée immédiatement. On fait prévenir M. Souligoux, chirurgien de garde. Une nouvelle injection de 20 cent. 3 de sérum est faite sous la peau et l'opération est pratiquée à 2 h. $1/2$. A ce moment les crises sont continuelles ; on en compte deux ou trois à intervalles de cinq minutes, le pouls est à 100 fort et plein, mais la respiration est très fréquente, 44 par minute et uniquement diaphragmatique ; le thorax immobilisé se meut en masse. L'opération se fait sans incident, l'anesthésie est obtenue par l'éther qui est bien supporté ; les crises de contractures cessent et la respiration devient plus calme pendant le sommeil anesthésique. M. Souligoux pratique la trépanation au moyen d'une fraise de 6 à 7 mm. et l'injection est faite en plein tissu cérébral au niveau de la région frontale en avant des circonvolutions rolandiques. MM. Borrel et Salimbeni avaient bien voulu venir assister à l'opération ; ils avaient apporté du sérum anti-tétanique desséché qu

de nouveau hydraté est solubilisé dans du sérum artificiel; on injecte alors dans chaque hémisphère 3 cent. 3 du liquide ainsi préparé, soit 6 cent. 3 en tout, correspondant à 15 cent. 3 de sérum ordinaire.

L'injection est poussée lentement par M. Borrel au moyen d'une seringue à vis qui permet de laisser tomber goutte à goutte le liquide dans la substance cérébrale.

L'injection, d'abord pratiquée à gauche, est répétée à droite, dans les mêmes conditions.

Un fois le malade réveillé la contracture et les crises douloureuses reparaissent; elles sont encore très fréquentes la nuit suivante.

Le lendemain matin dix juin la température est à $38^{\circ},8$, le pouls à 96, la respiration à 36. Le processus paraît donc nettement enrayé dans sa marche jusque-là croissante.

Une injection antitétanique de 20 cent. 3 est pratiquée sous la peau.

Le soir la température tombe à $37^{\circ},6$, le pouls à 84, la respiration reste toujours à 36 et uniquement diaphragmatique; on donne encore 10 grammes de chloral en 2 fois.

Le 11 au matin. — On constate une amélioration réelle; la température est à $37^{\circ},4$, le pouls à 84, la respiration à 33; de plus la nuit a été meilleure et de 8 heures à 5 heures on n'a compté que 29 crises. Il est vrai que vers le matin les crises sont redevenues un peu plus fréquentes; on fait encore une injection anti-tétanique, on continue les 10 grammes de chloral en lavement.

Le 12. — L'amélioration est manifeste, la respiration est tombée à 27, le pouls est toujours à 84, la quantité d'urines qui était au dessous du litre depuis le début de la maladie est aujourd'hui à 1100 cm^3 , néanmoins on fait encore par prudence une injection de

20 cm³ de sérum anti-tétanique pour neutraliser la toxine qui peut toujours se produire au niveau de la plaie et on donne 8 grammes de chloral.

Les jours suivants l'amélioration persiste, le malade a un peu de sommeil calme dans la nuit du 12 au 13 ; les crises existent encore, mais diminuent de fréquence et d'intensité ; c'est ainsi que dans la nuit du 13 au 14 le malade n'a pas de crises entre huit heures et minuit et six seulement de minuit à six heures du matin. Dans la journée, elles paraissent un peu plus fréquentes. Le chloral est continué à la dose de 4 grammes jusqu'au 18. Le 25, la température remonte à 38°,2, les crises sont devenues un peu plus fréquentes, la respiration est remontée à 33, néanmoins le malade a 1500 cm. 3 d'urine ; et cette légère poussée est terminée le lendemain.

Les plaies opératoires sont en bon état et sont pansées au collodion.

Le 20 juin. — Nouvelle poussée fébrile à 38°,4 ; les symptômes tétaniques sont toujours en voie d'amélioration, mais le malade a un peu de délire tranquille. Le 22, la contracture a notablement diminué, le malade peut remuer la tête de droite à gauche, les mâchoires s'écartent plus facilement ; on commence à alimenter davantage le malade (potage, œufs), mais les membres inférieurs sont encore complètement immobilisés. Les ulcères variqueux sont en voie de cicatrisation mais le malade présente à la région sacrée une escharre grande comme la paume de la main que l'on panse à la poudre de Lucas-Championnière.

A partir du 26, les petites crises douloureuses qui revenaient encore de temps en temps, ont complètement cessé ; le malade peut se remuer un peu dans son lit ; il peut mâcher la viande. Mais depuis le 21, le malade présente des troubles cérébraux ;

la nuit il rêve de son métier, crie et appelle constamment ; dans la journée il a un délire plus tranquille, il se croit occupé à son travail ordinaire et prend les élèves du service et les infirmières pour ses compagnons ; néanmoins avec un peu d'insistance, on arrive à le ramener à la réalité et à obtenir des réponses sensées.

En même temps que ce délire professionnel, on note certaines tendances érotiques : c'est ainsi que dans la nuit du 3 juillet le malade se lève et on le trouve exhibant ses organes génitaux et cherchant à pénétrer dans une chambre d'isolement voisine de la sienne et occupée par une femme. Cette tendance à l'exhibitionnisme ne persiste que quelques jours, bientôt le délire se calme et disparaît ; il ne reste plus qu'un peu d'agitation et d'inquiétude. A partir du 5 juillet, on peut lever le malade dans la journée ; il peut marcher, quoique difficilement ; les jambes restent raides, mais bienôt la liberté des mouvements revient, il peut se lever et s'habiller seul ; les derniers signes d'excitation cérébrale disparaissent et le 12 juillet le malade peut être considéré comme guéri.

Le malade a été revu le 31 juillet, la guérison s'est maintenue et il n'y a aucune trace de trouble psychique.

OBSERVATION IV

Recueillie par M. Robert dans le service de M. le Docteur Roger. Mort.

Le 9 août 1898, à deux heures de l'après-midi, entre dans le service de M. Roger, à l'hôpital de la Porte d'Aubervilliers, le nommé Auguste P..., âgé de cinquante-six ans, déjà en état de

contracture. P..., ouvrier dans une fabrique de colle, travaille au milieu de débris d'animaux. Il s'est blessé à la paume de la main, il y a trois semaines, avec un morceau d'os ; il montre une cicatrice au niveau de la racine du médus, à droite. Porteur de volumineuses varices, il a eu un ulcère variqueux actuellement cicatrisé. Le malade n'a remarqué aucune modification récente du côté de ces cicatrices. Une hernie inguinale gauche, datant de quinze ans, est parfaitement réductible. Sur la face dorsale du pied droit, on remarque un cancroïde de la grosseur d'une noix.

Sur le visage et aux mains, nombreuses traces de brûlures survenues il y a trois ans avec un acide fort. Les artères sont athéromateuses.

Le début remonte au 8 août, la veille au matin. A ce moment le malade a ressenti de la gêne dans la mastication et dans l'articulation des mots, en même temps qu'un peu de céphalée, sans autres accidents. La raideur du cou le réveille dans la nuit.

Au moment de son entrée à l'hôpital, bien que le début des accidents ne remonte pas à plus de vingt-quatre heures, on constate déjà du trismus et de la raideur de la nuque. La langue ne peut plus être tirée entre les arcades dentaires, la tête est en extension forcée, arc-boutée sur l'oreiller. Température 38°, 6.

On donne 4 grammes de chloral en lavement, on fait une injection sous-cutanée de 40 grammes de sérum antitétanique.

On décide de pratiquer l'injection intra-cérébrale et on prévient M. Sébilleau, chirurgien de garde, et M. Borrel.

La trépanation est faite à 7 heures du soir. Deux petites ouvertures sont pratiquées, une de chaque côté, au niveau de la partie moyenne de la deuxième circonvolution frontale. Elles permettent juste l'introduction de la canule de la seringue à sérum (2 à

3 millimètres de diamètre). Comme dans le cas publié par M. Garnier, M. Borrel, qui a bien voulu assister à l'opération, fait, dans le tissu cérébral, une injection de sérum anti-tétanique desséché, puis hydraté et solubilisé dans du sérum artificiel. Sept centimètres cubes sont injectés goutte à goutte au moyen d'une seringue à vis. Il y eut de la cyanose au début de la chloroformisation et le trismus persista constamment pendant le sommeil chloroformique, au point que la langue ne pouvait être saisie que par une brèche latérale des arcades dentaires. Durée de la chloroformisation : 45 minutes environ. On remarque au moment de l'opération un certain degré de contracture du bras droit.

Dans la nuit du 9 au 10, le malade éprouve quelques secousses douloureuses qui montent de l'aîne vers le thorax en amenant une contraction tonique de quelques secondes, très douloureuse, provoquant des gémissements.

Les crises se rapprochent le matin et chaque interrogatoire du malade en fait naître une nouvelle.

Le trismus est très intense, la contracture pharyngienne apparaît, rendant difficile le passage du lait. Tel est l'état du tétanique le 10 au matin. On constate de plus, que la contracture du bras droit, déjà marquée la veille, s'est accentuée. Le biceps forme une corde très dure du côté droit.

Température 38° ; pouls 124.

Vers 10 heures, le malade arrive à déglutir un peu de lait. Son état ne paraît pas plus grave quand, brusquement, à onze heures, il est pris de quelques mouvements convulsifs rapides et meurt.

L'autopsie pratiquée le lendemain matin 11 août, révèle les lésions suivantes :

Au niveau des points trépanés, légère hémorrhagie sous-cutanée. A l'ouverture du crâne on trouve : sur la pie-mère, à droite,

une ecchymose de la grosseur d'une grosse tête d'épingle, à gauche, un épanchement de la grandeur d'une pièce de 1 franc, correspondant à la partie moyenne de la deuxième circonvolution frontale.

La longueur de cet épanchement, purement méningé, est de 2 centimètres environ, de haut en bas.

On remarque de l'œdème de la pie-mère à la surface des circonvolutions motrices à gauche. Après avoir dépouillé la surface de la substance grise de son revêtement méningé, on trouve : à gauche, une piqûre imperceptible ; à droite, deux piqûres, l'une sur la deuxième circonvolution frontale, l'autre à 3 millimètres plus loin, dans un sillon. Ce sont deux points du même trajet, qui est en séton par rapport à la circonvolution. A la coupe, on découvre, à gauche, une cavité insignifiante, de la grosseur de l'aiguille ; à droite, un foyer sous-cortical.

Ce foyer sous-cortical présente le volume d'une grosse noisette ; il est rempli de sang liquide, ses parois sont lisses et couvertes d'une piqueté hémorrhagique.

Le foie est à peu près normal. Le péricarde renferme un peu de liquide hémorrhagique.

L'aorte est légèrement dilatée, presque sans athérome. La valvule mitrale est un peu scléreuse, on trouve de l'athérome autour des coronaires. La hernie inguinale gauche est incisée couche par couche : le sac ne contient pas de liquide, l'intestin est absolument normal. Il n'y a pas de lésions macroscopiques des autres organes.

On introduit dans la peau d'un cobaye un fragment du sac herniaire ; sous la peau d'un second, un lambeau correspondant à la cicatrice de la main droite. Enfin un troisième reçoit un fragment du cancroïde du pied. Le premier cobaye meurt de septi-

cémie : on ne trouve pas de bacilles tétaniques dans le pus qui s'est formé au niveau du point d'inoculation. Le second cobaye meurt de gangrène gazeuse, le troisième survit.

OBSERVATION V

*Recueillie par M. Ombredanne dans le service de M. le
D^r Lannelongue. Guérison.*

Le nommé J... Eugène, âgé de onze ans, est entré le lundi 25 juillet dans la soirée, à l'hôpital des Enfants-Malades, salle Giraldès, lit n° 11 dans le service de M. Lannelongue.

C'est un garçon bien constitué, qui semble intelligent ; il ne porte trace d'aucune tare héréditaire et n'a pas de passé pathologique. Les parents, à son entrée, racontent à l'interne de garde que, quatre jours avant, il avait fait une chute ; il serait tombé d'un échafaudage d'environ trois mètres. C'est depuis ce moment qu'il est mal à son aise, et c'est cet accident que les parents incriminent.

Notre collègue constate seulement une très légère contracture des extenseurs du rachis quand on remue le malade, et un peu de raideur dans la mâchoire ; il prescrit deux grammes de chloral.

Nous examinons l'enfant le lendemain matin 26 juillet. En le découvrant, nous constatons en dessous du genou gauche une excoriation, de la taille d'une lentille, reposant sur une base rouge et tendue, présentant les caractères de l'œdème inflammatoire, et recouverte d'une croûte sèche, jaunâtre, sous laquelle il ne semble pas y avoir de pus.

Cette lésion date du 16 juillet (neuf jours avant son entrée par conséquent) et provient d'une chute dans la rue ; il pleuvait l'enfant a glissé et son genou a porté sur le bord du trottoir ; les parents lui ont fait un pansement sommaire avec un peu de toile et de la pommade camphrée.

Le malade accuse seulement un peu de céphalalgie, la lumière l'incommode ; néanmoins il ne fait aucun effort pour l'éviter ; il semble un peu apathique. La température est de 37°,6, le pouls est un peu accéléré. Lorsqu'on cherche à asseoir l'enfant, le muscles de la nuque et du rachis se contractent, le tronc s'infléchit en opisthotonos.

Il n'y a pour ainsi dire pas de trismus. L'enfant arrive à ouvrir largement la bouche, avec quelque peine, il est vrai.

Il boit facilement, avale bien sa salive. Les membres supérieur sont libres et souples, le malade s'en sert ; mais le thorax semble peu mobile dans les mouvements d'inspiration ; les respirations sont de fréquence et de type normaux. Le ventre est souple, non douloureux. Les membres inférieurs semblent un peu raides, mais se laissent pourtant très facilement fléchir.

Il n'y a pas de contractures paroxystiques, pas de crampes douloureuses. L'enfant est constipé. Les urines sont normales comme qualité et comme quantité. Nous songeons à une méningite cérébro-spinale, diagnostic vers lequel nous faisait *pencher l'existence du signe de Kernig* que nous avons cru trouver ; mais nous l'avions paraît-il mal cherché, laissant l'enfant couché, en fléchissant la cuisse sur le tronc et en explorant dans cette attitude, les mouvements de flexion et d'extension de la jambe sur la cuisse. Deux de nos maîtres confirment notre diagnostic et nous engagent néanmoins à montrer notre malade à M. Netter

Le lendemain 28. — Notre collègue et ami Cavasse, interne de

M. Netter, examine notre malade, et nous montre que le signe de Kernig n'existe pas, si on le recherche correctement c'est-à-dire en asseyant l'enfant pour chercher à provoquer la flexion de la jambe sur la cuisse, flexion qui se produit spontanément et qu'on ne peut faire disparaître tant que l'attitude du tronc reste la même.

Le trismus semble avoir un peu augmenté ; néanmoins nous continuons à donner à l'enfant un bain à 38° pendant 10 minutes, toutes les trois heures. Il n'a pris aucun autre médicament que les 2 gram. de chloral de sa première nuit.

Le 29. — L'état est stationnaire. On fait, dans l'après-midi, la ponction lombaire.

Le 30 au matin. — L'état du malade s'est aggravé, l'orbiculaire des lèvres est contracté, la bouche proémine en avant ; les sillons naso-labiaux sont creusés.

Le ventre est dur et contracturé ; son exploration provoque une légère secousse dans les membres qui se raidissent un instant, en même temps qu'apparaît de la rougeur de la face. En présence de cette contracture spasmodique, la première que nous constatons, en face du faciès du malade avec rictus spécial, le diagnostic du tétanos s'impose maintenant.

Le trismus a augmenté. Aussi, bien que l'examen direct du produit du grattage de l'excoriation n'ait pas montré de bacilles de Nicolaïer, nous injectons en une fois, sous la peau du ventre 40 centimètres cubes de sérum antitétanique, tandis que nous envoyons un exprès demander aux parents l'autorisation d'opérer.

A deux heures, le trismus a augmenté, le thorax est contracturé en masse, la circulation veineuse se dessine à sa surface. L'abdomen est complètement contracturé ; on provoque une vive

douleur et une contracture spasmodique en appuyant du doigt au niveau de toutes les insertions du diaphragme.

L'enfant boit encore à la cuiller ; néanmoins à trois reprises il n'a pu avaler et le liquide a été rejeté.

Les membres supérieurs sont souples, les membres inférieurs toujours peu intéressés ; mais lorsqu'on soulève le malade, il se raidit comme une barre en même temps que la face se contracture.

M. Borrel est venu voir notre malade , le diagnostic ne fait pour lui aucun doute.

A cinq heures nous avons l'autorisation d'intervenir ; à 6 heures, guidé par MM. Roux et Borrel, qui ont bien voulu venir nous aider de leurs conseils, nous injectons de chaque côté, dans le cerveau, environ 3 centimètres cubes de la solution que nous prépare M. Roux, au moyen de sérum desséché dissous au moment même de l'injection.

L'acte opératoire est le suivant :

Chloroforme, tête rasée et nettoyée.

De chaque côté nous pratiquons une incision antéro-postérieure de 1 centimètre de longueur située à 4 centimètres de la ligne médiane et à 4 centimètres au-dessus des bosses frontales, intéressant tout le cuir chevelu. Puis avec un drille, dont la mèche est munie d'un arrêt pour limiter la pénétration, nous perforons le crâne, bien perpendiculairement, nous introduisons alors à 3 centimètres de profondeur, en plein cerveau, l'aiguille d'une seringue de Roux, aiguille capillaire montée sur une seringue à instillation, ou la course du piston est obtenue par un mouvement de vis de sa tige ; l'injection passe ainsi goutte à goutte avec une grande lenteur et une grande régularité. M. Borrel, qui pousse l'injection met environ dix minutes à introduire 3 centi-

mètres cubes. L'opération est répétée du côté opposé d'une manière identique ; l'introduction du sérum dans le cerveau, en un point qui doit être la deuxième frontale, n'a été accompagnée d'aucun phénomène appréciable.

Puis nous plaçons un point de suture sur chaque incision. Pour tout pansement un peu de coton hydrophile collé sur les bords avec du collodion ; sur le centre un peu de sublimé à 1/1 000 c^o maintient le coton humide. M. Roux prélève la croûte qui recouvre l'excoriation pour l'inoculer à un cobaye. Mais on a déjà gratté la petite plaie deux jours avant pour faire un examen direct, resté négatif.

A neuf heures du soir, l'enfant est agité ; il se plaint de sa poitrine.

Le pouls est irrégulier, rapide, tantôt s'accélérait jusqu'à 140. La respiration est régulière, 27 par minute. L'excitabilité du malade semble considérable.

Le bruit que nous faisons en posant notre montre sur la tablette de fer placée à la tête du lit provoque une contracture.

Néanmoins les contractures permanentes n'ont pas gagné en étendue. Pas de crampes douloureuses, sauf aux insertions du diaphragme.

Le 31 juillet au matin. — Nous trouvons le malade dans le même état ; dans la journée il dort 2 ou 3 heures. A trois reprises, il a encore eu des contractures spasmodiques ; somme toute, état absolument stationnaire ; à 5 heures 1/2 du soir, injection sous la peau du ventre de 20 centimètres cubes de sérum antitétanique.

Le soir, respiration régulière, même état ; le thorax et l'abdomen sont toujours contractés.

Le 1^{er} août, apparition sur le tronc et les cuisses d'une éruption caractérisée par une teinte rosée de la peau avec un piqueté

rouge et serré. Etat stationnaire au point de vue des contractures. Le malade est redevenu calme ; pas de troubles psychiques. Urines assez abondantes.

Le 2 août. — L'éruption a légèrement pâli ; le facies est plus calme, l'orbiculaire notablement moins contracturé, les traits moins tirés. Les membres sont tout à fait souples ; le thorax et l'abdomen sont toujours contracturés. L'enfant cause, ne souffre pas, est gai et se dit guéri.

Le 4 août. — L'état du malade n'est guère modifié ; le ventre est peut-être un peu moins dur ; l'enfant est gai, boit du bouillon, et du lait.

Le 8 août. — Une selle spontanée, sans lavement ; on commence à l'alimenter davantage.

Le 9 août. — L'enfant se lève, dix jours après l'injection intracérébrale. Il marche les bras et les jambes raides comme un bonhomme en bois, et parle sans desserrer les dents ; on est obligé de le soutenir.

Le 10 août. — Il se promène seul dans la salle, en se soutenant aux lits.

La raideur des membres, de la mâchoire, et surtout du tronc ne disparaît que lentement.

L'enfant quitte l'hôpital le 25 août, semblant complètement guéri ; son ventre même semble avoir repris sa souplesse, pourtant sa physionomie garde encore un aspect grimaçant, dû à l'effacement incomplet des contractures de la face.

OBSERVATION VI.

*Recueillie par MM. Heckel et Reynès, chefs de clinique à
l'École de Médecine de Marseille. — Mort.*

Petit Em., 18 ans, portefaix, s'est employé dans la semaine du 8 au 16 août à débarquer d'un paquebot des caisses dont les clous l'ont égratigné aux membres supérieurs et inférieurs; il a à la même époque, balayé et placé dans les sacs, des fumiers provenant de différents animaux, chevaux, moutons; aucun traumatisme grave.

Le 15 août à 7 heures du matin, Petit s'éveille avec un peu de gêne dans les mouvements de la mâchoire inférieure, et une douleur légère des reins, qui lui semblent, dit-il, moins souples qu'à l'ordinaire. Cependant il vaque à ses occupations tant bien que mal jusqu'à 4 heures du soir.

A ce moment, ses membres inférieurs raidis ne permettent pas la station debout sans fatigue; il se fait transporter chez lui, où il se met au lit. La nuit se passe sans aucun phénomène nouveau. Au jour, des contractures douloureuses se produisent dans les muscles de la cuisse et du dos. Cet état se maintient sans modifications jusqu'à 2 heures du soir (16 août); le malade se décide alors à se faire porter à l'Hôtel-Dieu où nous l'examinons à 5 heures.

Etat du malade à son arrivée.

15 août. — Lundi — il est grand, paraît vigoureux et intelligent, et répond bien et sans trop grande difficulté, malgré un trismus qui permet à peine un centimètre d'écartement intermaxil-

laire. Les téguments des extrémités supérieures et inférieures portent de très nombreuses éraflures, de quelques millimètres à quelques centimètres de longueur, intéressant l'épiderme, recouvertes de minces croûtes linéaires, brunâtres, sèches. Le malade est rigide dans son lit, sur le plan duquel il ne repose à certains moments que par les talons et les épaules ; c'est déjà l'apparition de contractures, rares encore, mais assez fortes pour incurver le corps du malade en opisthotonos et projeter chaque fois le bassin en avant par un mouvement rythmique. Le trismus s'exagère si on essaie d'abaisser le maxillaire inférieur, la rigidité cervicale est complète ; le masque sardonique apparaît seulement au moment de la déglutition ou de la toux.

Les membres supérieurs sont souples et libres dans tous leurs mouvements.

La déglutition se fait bien, mais amène avec elle quelques contractures des peauciers de la face ; le facies est bon, le visage coloré, les yeux brillants, l'intelligence intacte. Pouls ample et fort, 90 pulsations. Respiration facile 28, température centrale 38°. Rythme des contractures régulier une toutes les cinq minutes, à peu près. Rien ne manquant à l'histoire étiologique et clinique du tétanos nous décidons une intervention suivant la méthode sérothérapique de Roux et Borrel, abandonnant dès le début tout espoir d'arrêter par la thérapeutique ordinaire un tétanos dont la marche rapide se dessine avec tant de netteté.

Mardi 16 août minuit. — Temp. centrale 38°4. Pouls, 110. Respiration 30 ; le malade, non délirant est cependant très agité ; les contractures toniques des membres inférieurs ne rétrocedent pas ; la tête est encore mobile dans le sens latéral ; le trismus est complet. La déglutition se fait toujours et le malade ne cesse de demander à boire. Diaphorèse considérable, oligurie 200

centimètres cubes depuis le matin. Les contractures des muscles sacro-lombaires sont légères, celles des droits antérieurs de l'abdomen très rigoureuses ; les masses musculaires des cuisses précipitent leurs contractions, adducteurs, couturiers quadriceps, etc, quatre ou cinq fois par minute.

Le malade souffre un peu de douleurs localisées dans la région inguino-crurale ; la respiration s'est accélérée ; on note quelques contractures rares des muscles expirateurs, qui coupent brusquement la parole au patient.

Enlevé de son lit pour être placé sur une table d'opération, il est entièrement rigide et arqué en opisthotonos. Température immédiatement avant l'intervention 38°5 ; Pouls 120 ; Respiration 50.

Intervention pratiquée le mercredi matin 17 août à 2 h. 1/2, avec l'aide de M. Acquaviva, rosecteur, interne des hôpitaux. Le malade anesthésié au chloroforme, nous suivons de point en point le procédé de Quénu (*La Presse médicale*, 1898, n° 31).

Incision cutanée ovalaire, à 6 centimètres au-dessus de l'apophyse orbitaire externe ; trépanation (couronne-scie de 10 millimètres) sur l'hémisphère gauche ; l'un de nous introduit dans cet hémisphère, à travers les méninges incisées et à 5 cm. 1/2 de profondeur, la grande aiguille de l'aspirateur Potain montée sur la seringue de Roux.

La direction est normale, au plan de l'ouverture du trépan. Injection lente (6 minutes) de 2 cm³ 1/2 de solution de sérum sec dans l'eau froide. Même opération sur l'hémisphère droit dans lequel on injecte 3 cm³ 1/2 en quatre minutes ; sutures cutanées ; pansement à l'iodoforme.

Phénomènes observés pendant la ponction et l'injection infra-cébrale : 1° Hémisphère gauche ; immédiatement avant la ponc-

tion, les pupilles sont en position intermédiaire. Pouls 110; resp. 30; pupilles punctiformes.

Pendant l'injection, pouls 50; resp. 30 (superficielle). Dès que l'aiguille est retirée les pupilles se dilatent. Cinq minutes après, pouls 66, pupilles dilatées, resp. 30.

2° Hémisphère droit; avant la ponction, P. 100; pupilles en position intermédiaire, respiration 38.

Dès que l'aiguille est en place, le pouls tombe à 90, la respiration à 28°, les pupilles se contractent.

Pendant l'injection; le pouls passe successivement de 66 à 60, puis à 54, pour se relever, aussitôt l'aiguille retirée, à 120 puis 140; cinq minutes après, il est à 100. Comme pour l'hémisphère gauche, les papilles, d'abord contractées, se sont dilatées aussitôt après le retrait de l'aiguille. Le nombre des respirations, d'abord abaissé, a repris aussitôt sa valeur primitive; à 3 heures 10 du matin, tout est terminé. Le malade s'est bien comporté sous le chloroforme dont l'action avait réduit toutes les contractures et molli la raideur cervicale.

Température après l'intervention, 38°. Respiration 40, pouls 113. Urines préopératoires; pas de pigments; hypo azoturie 10 gr. 130; acide phosphorique 1 litre et combiné 2 gr. 75; on injecte sans résultat à un lapin de 1800 grammes, 33 cm³ d'urine par la veine marginale.

Evolution clinique post-opératoire. Mercredi matin 17 août 3 h. 1/2, le malade se sent bien et il semble qu'il ait supporté la chloroformisation mieux qu'un opéré ordinaire; il n'a pas de vomissements, pas d'hébétude.

L'excitation cérébrale est très manifeste, les yeux sont brillants et très mobiles; sueurs profuses. Le malade boit beaucoup et déglutit sans gêne. Les contractures se sont rétablies aussi-

tôt que le malade a échappé à l'influence du chloroforme. Cet état se maintient pendant cinq heures environ, mais vers 8 heures du matin, une contracture assez durable des muscles inspireurs se produit, qui met la vie en danger. La température se maintient très élevée (constamment autour de 40° et même atteint un moment 41°). Cependant la tête n'est aucunement douloureuse, et le malade, bien qu'avec difficulté, montre, par l'à-propos de ses réponses, l'intégrité de ses fonctions psychiques.

11 heures du matin. — Les contractures deviennent de plus en plus fréquentes (30 par minute). La déglutition se fait encore mais entraîne après elle une généralisation descendante des contractures. Le moindre souffle, le plus petit bruit, produisent des contractions toniques dont la durée est chaque fois plus longue. Le traitement médical a été celui du malade de Quénu et Chauftard, et l'absence de douleurs violentes nous a permis de nous abstenir de morphine, chloral, etc. Boissons abondantes, lait, grogs, glace. Isolement.

Mercredi soir. — Le pouls est rapide, la tension artérielle paraît diminuée, injection de sérum artificiel (500 cm³).

L'état général est, au total, moins bon que la veille et le pronostic s'assombrit.

En effet, la température, prise d'heure en heure, se maintient en plateau au-dessus de 40°, le pouls, faible, mais régulier cependant, est à 130.

Les mouvements respiratoires sont nombreux (50), le faciès est celui des infections plutôt que le faciès tétanique. Diminution des sueurs, oligurie (250 cm³ dans la journée).

A onze heures du soir, l'un de nous injecte 20 cm³ de sérum antitétanique sous la peau; les urines sont analysées : pas de

sucré, pas d'albumine, pas de pigment biliaire; urée 9 gr. 250; acide phosphorique libre et combiné 2 grammes.

Jeudi 10 août. — Tout se maintient en l'état. T. 41°, pouls 140, contractions fréquentes (20 à 35 par minutes); respiration irrégulière (40 à 60). Le malade reçoit de nouveau 20 cm³ de sérum antitétanique par la voie hypodermique.

Vers le soir, les contractures paraissent diminuer, le facies sardonique apparaît, les muscles du thorax sont presque immobilisés (respiration diaphragmatique) et le malade meurt de syncope à 7 heures du soir, quarante et une heures après l'intervention et quatre-vingt-quatre heures après le début symptomatique de son tétanos.

Autopsie : Seize heures après la mort, nous enlevons le cerveau enveloppé de ses méninges qui apparaissent saines et à peine plus vascularisées qu'à l'ordinaire, aucune trace de méningite.

Les trépanations n'ont pas porté sur des points symétriques des deux hémisphères: à droite l'aiguille a percé le cerveau, à 1 centimètre en avant de la perforation gauche.

Le cerveau est placé dans un bocal contenant 10 litres de formol à 15/1000 et emporté à Paris où il est ouvert quatre jours plus tard à l'institut Pasteur. Pour des raisons extra-scientifiques l'autopsie n'a pu être complétée par l'examen du thorax et de l'abdomen.

Ouverture du cerveau. — Elle est pratiquée en présence de MM. Roux, Marmoreck et Lesage. La matière cérébrale est déjà assez ferme pour qu'on puisse la couper au rasoir. Les trépanations ont porté à droite sur le milieu de la portion frontale de la deuxième circonvolution frontale, au niveau du sillon frontal moyen, en avant du centre de l'agraphie; à gauche, dans le deuxième sillon frontal, au point où il se termine sur la frontale

ascendante, au-dessous du centre de l'agraphie, au-dessus de celui de l'aphasie, en avant du centre moteur du membre supérieur (pouce), en avant et au-dessus du centre moteur de la langue et de la face (facial supérieur). Il reste à peine une trace visible de la ponction sur le cortex, surtout à droite où cette trace est rouge. Des coupes verticales, puis horizontales du cerveau, nous montrent à droite le trajet de l'aiguille à peine visible; il contient un peu de sang; il se termine à quelques millimètres en avant du prolongement frontal du ventricule latéral par un petit foyer hémorragique de la grosseur d'un grain de blé.

Dans l'hémisphère gauche, il nous a été impossible de retrouver le chemin de l'aiguille.

OBSERVATION VII

Recueillie par M. Delmas dans le service de M. le Dr Parelle à l'hospice civil de Versailles. Mort.

La jeune L..., Ernest, âgé de 14 ans et demi, petit clerc d'avoué, entre le 15 août à l'hôpital civil de Versailles, dans le service de M. Parelle. Ce jeune homme avait fait une chute d'une échelle sur le sol, d'une hauteur de 3 mètres environ, chute dans laquelle il se fit une fracture de deux os de l'avant-bras droit, avec une plaie située au-dessus du trait de fracture à la partie antérieure de l'avant-bras, mais ne communiquant pas avec la fracture elle-même. Après un examen attentif et une antisepsie soignée, la plaie, qui ne présentait rien d'anormal, fut suturée.

Les jours suivants le malade allait aussi bien que possible, lors-

que, le 19 août il se forme un plegmon du bras ; les deux points de suture sont immédiatement enlevés, la plaie débridée et le bras mis dans des bains prolongés de sublimé.

Le 28 août. — Nouveau débridement, bains prolongés de sublimé et pansements humides ; le malade passe une bonne nuit.

Le 21 août. — Les bains locaux de sublimé sont continués.

La suppuration est beaucoup moins forte et diminue sensiblement.

Mais dans la nuit du 21 au 23, le malade devient très agité et présente les premiers symptômes de tétanos.

Le 22 août. — Au matin, trismus interne mettant le malade dans l'impossibilité absolue d'écarter les mâchoires ; alimentation solide impossible ; mais les liquides passent facilement. Pas de dysphagie. La température s'élève à 38°. Les muscles de la tête et de la nuque se contracturent, et le malade ne peut tourner la tête immobilisée sur son oreiller. Rire sardonique. Pas de dyspnée. Le malade répond, quoique avec peine, aux questions qui lui sont posées. On l'isole à l'abri de la lumière et du bruit et on lui prescrit une potion avec

Bromure de potassium.	} à 4 grammes.
Chloral	

Cette potion lui procure un peu de repos ; mais l'accalmie est de courte durée et les accidents se reproduisent presque aussitôt, plus intenses.

Le soir la température s'élève à 38°,8. Nuit très agitée.

Le 23 août. — Matin : temp. 39° ; pouls 30 ; respiration 42. La dose de chloral et de bromure est augmentée et portée à 6 grammes.

Depuis l'apparition des premiers symptômes le malade n'a pas

eu de selle et la quantité d'urines n'est pas supérieure à 200 grammes.

C'est alors qu'on fait prévenir M. Roux qui s'empresse de venir pratiquer lui-même l'injection intra-cérébrale de sérum anti-tétanique. L'opération se fait à 6 heures du soir sans incident ; MM. Salimbein et Debains, qui avaient apporté le sérum, assistaient à l'opération.

La tête est rasée et aseptisée et le malade est endormi sous le chloroforme qu'il supporte très bien. Pendant le sommeil anesthésique, les crises de contractures cessent et la respiration devient plus calme.

Après une injection sous-cutanée de 20 cent. 3 de sérum à droite et à gauche de l'ombilic, M. Parelle fait une petite incision du cuir chevelu, de 1 centimètre de longueur et allant d'emblée jusqu'à l'os ; on trépane avec un petit foret à main ; l'aiguille est enfoncée de quelques centimètres dans la deuxième circonvolution frontale droite et M. Roux pousse lentement l'injection qui dure environ dix minutes. La plaie cutanée est suturée et l'opération est renouvelée du côté opposé. Pendant l'injection il ne se produit ni hémorrhagie, ni phénomènes particuliers. Au réveil la contracture et les crises douloureuses reparaissent, qui mettent le malade en opisthotonos avec trismus, rire sardonique et une raideur excessivement douloureuse de la région cervico-dorsale.

Le 24 août. — A 8 heures du soir, température $38^{\circ},7$; pouls 120 respiration 40.

A 9 heures et demie ; température $38^{\circ},8$, pouls 120 ; respiration 40. — Contractures permanentes des muscles de la nuque et du dos. Les jambes sont à demi fléchies sur les cuisses dont les muscles ont des contractures spasmodiques.

Légère incurvation du corps à gauche. La respiration quoiqu'elle soit rapide, est assez régulière, mais haletante, inspiration et respiration plus courtes que dans l'état normal. Les accès convulsifs affectent surtout le rythme respiratoire qui tend à devenir celui de Cheyne-Stockes. Espace de Traube normal. Pouls régulier, fréquent, assez plein. Peau dans un état constant de moiteur.

Tel est l'état du malade jusqu'à 10 heures 1/2 du soir. Dès lors son état s'aggrave.

A 11 heures du soir : température 38°,9 ; pouls 125 ; respiration 42.

A minuit température 39°, pouls 125, respiration 45.

A 3 heures du matin : température 39° 2, pouls 120, respiration 48. A ce moment survient une crise beaucoup plus forte que les autres, après laquelle le malade peut à peine parler.

A 5 heures du matin, autre violente crise, à la suite de laquelle le malade cyanosé, ne parle plus et perd toute connaissance.

A 7 heures 1/2 : température 40° pouls 130, respiration 48. Dyspnée intense, spasme du pharynx et de la glotte et mort.

A l'autopsie, on trouve un peu de congestion des capillaires de la pie-mère, les artères cérébrales et les ventricules n'offrent rien de particulier. Très faible congestion avec un peu d'œdème de la substance cérébrale. A l'endroit de l'injection (partie moyenne de la deuxième circonvolution frontale droite) on remarque à droite un piqueté hémorrhagique très abondant ; à gauche, il existe dans la matière cérébrale une petite cavité de la grosseur d'un pois, remplie de sang, autour de laquelle on trouve également un piqueté, moins abondant qu'à droite.

Dans les sinus de la base du crâne, rien de particulier, sauf quelques coagula fibrineux de l'agonie.

Le cœur n'offre rien de spécial. La quantité de liquide contenue

dans la cavité péricardique est à peu près normale. L'endocarde pariétal ne présente aucune lésion ; les valvules et la cavité du cœur sont normales.

Il existe seulement un léger rétrécissement de l'aorte.

Quant aux poumons on remarque des hémorrhagies sous-pleurales ; il n'y a pas d'œdème pulmonaire, mais un peu d'hypos-tase.

Adhérences pleurales. Le sommet du poumon droit est très fortement adhérent, à tel point, que l'on ne peut rompre ces adhérences sans entraîner la plèvre.

On y constate en outre la présence de grands foyers tuberculeux indurés, autour desquels existent d'autres foyers plus jeunes et plus petits. Dans les ganglions péribronchiques, caséification et même calcification.

Dans le poumon droit, quelques foyers de broncho-pneumonie.

Le poumon gauche ne présente rien de particulier, sauf l'hy-postase constatée sur l'autre poumon ; sommet sain.

L'appareil digestif est normal, ainsi que le foie et le reste, il existe seulement de la périhépatite et de la périspénite adhésive chronique. L'épiploon est un peu adhérent.

Du côté de l'appareil urinaire, on observe une légère tuméfaction du rein, avec épithélium pâle et trouble ; néphrite au début.

Enfin, autour de la plaie de l'avant-bras droit, il existe un foyer d'infection avec gangrène musculaire.

L'examen microscopique du liquide, recueilli dans cette plaie, démontre la présence de vibrions septiques, associés à d'autres microbes et au bacille de Nicolaïer.

OBSERVATION VIII

*Thèse de Delvincourt 1898, recueillie dans le service du D^r Vilon,
Hôpital civil de Versailles. — Guérison.*

B.... Jules 47 ans, journalier, entre le 12 septembre 1898, salle Saint-Philippe, pour gangrène du pied consécutive à un anévrysme poplité.

Pas d'antécédents héréditaires particuliers.

Antécédents personnels : A fait service militaire en Afrique ; il y contracte fièvre typhoïde, puis est atteint d'une hémiplegie qui motive son renvoi ; il fait la campagne de 1870, pendant laquelle il a souffert du froid.

C'est un individu robuste mais déjà artério-scléreux comme en témoignent son tracé sphymographique et sa tension artérielle. Il est légèrement *minus habens*.

Au mois de mars 1898 il se fait à la suite d'un faux pas, une entorse du genoux droit suivie immédiatement d'un épanchement sanguin sous-cutané considérable de la totalité du membre inférieur. Il séjourne trois semaines à l'hôpital et en sort malgré l'avis du chef de service, incomplètement guéri en conservant dans le creux du jarret une tuméfaction qui gêne la marche.

Le malade reprend ses occupations, quand vers le mois d'août apparaissent à la plante du pied des fourmillements, puis des douleurs, puis la gangrène se déclare et il entre de nouveau à l'hôpital.

Les quatre derniers orteils sont le siège d'une gangrène humide.

Le gros orteil, compromis tout d'abord, retrouve sa vitalité.

Le creux poplité est occupé par une tumeur qui revêt tout d'abord les caractères de l'anévrisme poplité (expansion et souffle systolique, réductibilité).

La température oscille entre 38 et 36°. La gangrène faisant des progrès rapides l'amputation est décidée. Le malade désirait conserver sa jambe.

M. le docteur Vilon pratique le 16 une amputation sus-malléolaire selon le procédé de Guyon tout en faisant des réserves sur le sort d'un moignon situé au-dessous d'un anévrisme.

Le 16 au soir température 38°.

Notons entre parenthèse que la dissection du pied nous a montré qu'il s'agissait d'une oblitération plantaire interne et par conséquent de la tibiale postérieure.

17 septembre matin. Temp. 37°,8

— soir — 40°

18 — matin — 38°,5

— soir — 38°,9

19 — matin — 38°,4

— soir — 38°,6

La plaie suppure ; nous constatons une sensibilité extrême du moignon.

20 septembre. — Rien de particulier.

21 septembre. — Le malade se plaint d'une certaine difficulté pour avaler. Nous songeons au tétanos ; nous examinons la gorge au point de vue d'une angine possible. Cet examen nous est impossible ; l'introduction de l'abaisse-langue détermine au niveau de l'arrière-gorge une sensation très pénible.

Un cas de tétanos (Delmas, obs. citée) s'étant produit 15 jours auparavant dans un service chirurgical voisin et ayant été opéré

sur la même table d'opérations que notre malade, nous nous rallions au diagnostic de tétanos et émettons l'hypothèse d'une transmission possible de la maladie par la table ou les instruments. Quoiqu'il en soit le malade reçoit immédiatement 10 cent. 3 de sérum en injection sous-cutanée.

Notons qu'il ouvre la bouche largement; matin température 37°,5; soir température 38°.

22 septembre. — Le matin dysphagie très prononcée, même pour les liquides. Trismus accentué. Fort de notre première expérience concernant la rapidité de l'intervention concernant les dangers de la temporisation pour le cas de Delmas, nous signalons le cas à l'Institut Pasteur. M. le docteur Martin, accourt, confirme le diagnostic et la gravité du cas vu l'intensité de la dysphagie; le trismus s'est accentué et permet à peine un écartement de 2 cent. La nuque est complètement rigide et irréductible. Respiration calme et irrégulière; pouls fréquent.

L'injection intra-cérébrale est pratiquée à 3 heures 1/2 de l'après-midi. M. le docteur Vilon pratique sur le cuir chevelu à 7 cent. de l'apophyse orbitaire externe, sur une ligne parallèle à l'axe du corps partant de cette apophyse, une incision de 1 cent. 1/2 allant jusqu'à l'os; après avoir trépané au moyen d'un petit foret, M. Martin injecte 3 cm. 3 1/2 d'une solution de sérum sec dans le double de sérum liquide. Le chloroforme est bien supporté et ne modifie pas les contractions.

Pendant l'injection le pouls est à 96°. Au réveil le malade conserve toute son intelligence; pas de céphalalgie. La dysphagie est toujours intense et semble localisée par le malade au niveau sus-sternal à la suite de chaque mouvement de déglutition; les masséters se contractent convulsivement et arrachent des plaintes aux malades; la figure très grimaçante les plis géniaux

oculaires et frontaux sont exagérés et donnent l'impression très frappante du rire sardonique. Grincements de dents fréquents.

Au moment des paroxysmes la respiration devient momentanément haletante; salivation très abondante d'où déglutition pénible ou expulsion douloureuse des crachats.

Soir, 7 h. 1/2, température 38°,1, pouls 106, respiration 33.

Minuit. Température 38°,1, pouls 106, respiration 32.

Même état, pas de céphalée. Le trismus n'étant pas complet, le malade peut avaler du liquide (lait ou bouillon).

23 septembre. — Le malade n'a pas dormi, transpiration abondante. 600 grammes d'urine. 1 heure du matin, temp. 38°,1, pouls 108, et respiration 20. 9 heures, température 38°,1. Pouls 106. Respiration 28. 1 h. 1/2 après-midi, temp. 38°,5. Pouls 112, resp. 24.

4 h. 1/2, temp. 38°,2, pouls 101, respiration 32. 8 heures du soir, temp. 38°,2, pouls 106, respiration 35.

Respiration profonde, régulière. Injection sous-cutanée de 2 cm. 3 de sérum anti-tétanique.

L'expulsion des crachats est toujours douloureuse. Les contractions n'ont pas augmenté. Urine 300 grammes.

24 septembre. — Matin, temp. 37°,2. Soir, 37°,6.

M. Martin prélève une petite quantité de pus au niveau du moignon, l'inoculation aux cobayes n'a pas donné de résultat. La suppuration ayant compromis le résultat opératoire et pouvant être dangereuse, l'amputation de la cuisse est décidée et pratiquée immédiatement par M. le Dr Vilon.

L'amputation circulaire permet de respecter l'anévrysme qui a été disséqué dans la cuisse.

L'opéré est très affaibli; c'est en effet la troisième intervention qu'il subit en moins de huit jours. On lui injecte 0,30 de

caféine et 1 gramme d'éther. Le poulx petit et filiforme est à 100, temp. $36^{\circ},5$. Respiration 32.

Le soir, l'état du malade est moins alarmant il s'assied lui-même et boit, sans trop de difficulté, un verre de lait. Injection, de 52 cm^3 de sérum. Urines noire, hématiques, pansement phéniqué.

Voici les chiffres de la journée : 8 h. $1/2$ matin, temp. $37^{\circ},2$, poulx 100, resp. 28, 11 heures matin, temp. $36^{\circ},5$, poulx 100, respiration 32. 1 h. $1/2$, temp. $36^{\circ},8$, poulx 106, resp. 25. 2 heures, temp. $37^{\circ},4$, poulx 120, resp. 30. 9 h. $1/2$ soir, temp. $37^{\circ},6$, poulx 120, resp. 28.

25 septembre. — Nouvelle injection de 20 cm^3 de sérum.

4 heures soir, temp. 37° , poulx 98. resp. 36. Urines 350 grammes .

L'état du malade est satisfaisant.

Les mâchoires s'écartent un peu moins péniblement. Les grincements de dents persistent, le malade souffre dans les muscles masticateurs et l'on entend de temps à autre des crépitements musculaires.

Vers 9 heures $1/2$ du soir le malade est pris brusquement d'un accès de suffocation, c'est probablement un spasme de la glotte dû à l'accumulation des muscles dans l'arrière gorge. L'accès est suffisamment grave pour inquiéter l'entourage.

26 septembre. — Matin, température 37° , poulx 106, respiration 32.

Urine 900 gr. les urines contiennent un peu d'albumine.

Les contractures persistent toujours, 3 heures soir, température $37^{\circ} 4$, poulx 100, respiration 32. 4 heures $1/2$ soir, température $37^{\circ} 5$, poulx 98, respiration 32.

27 septembre. — Injection de 20 cm. 3. de sérum. Matin, température 36°,8, pouls 88, respiration 38.

Irrigation rectale de 2 litres d'eau bouillie tiède suivie de débâcle. La raideur de la nuque a diminué. L'écartement des mâchoires atteint 2 cm. 1/2. 4 heures, température 38°1, pouls 105, respiration 34. Urine 1000 grammes. 8 heures soir, température 37°,6, pouls 92, respiration 32.

Alimentation plus copieuse, potage, tapioca.

28 septembre, — Matin 36°,6, pouls 73, resp. 28.

La nuit a été agitée, le malade est assez faible, soir temp. 37°,2, pouls 100, resp, 25.

29 septembre. — La nuit a été calme. Matin temp, 36°,6, pouls 72, resp. 38.

La dysphagie et la raideur de la nuque ont notablement diminué. Le malade peut exécuter des mouvements de salutations assez complets.

Persistance de trismus et des accès convulsifs à la déglutition. Injection de 15 cm³ de sérum et 0,25 de caféine. 3 heures soir temp. 37°, pouls 80, resp. 30°, 5 heures, soir temp. 37, pouls 80, resp. 30, Urines 1350, gr.9 heures soir, temp. 36°,7, pouls 73, resp. 28.

30 septembre. — 9 heures matin, temp. 36°,5, pouls 78, resp. 30.

4 soir temp. 37°,9, pouls 80, resp. 32,9, soir temps 37°,8, pouls 82, resp. 30.

Urines 2100, selles naturelles, 15 cm³ de sérum plus 0,25 de caféine. Le moignon crural suppure légèrement, il a été souillé au moment de la débâcle urinaire.

1^{er} octobre. — Le malade peut être considéré comme guéri du tétanos, il peut ouvrir la bouche de 3°, la nuque est presque entièrement libre.

L'alimentation solide ne sera reprise que dans quelques jours.

Il est redescendu dans la salle commune.

15 octobre. — Disparition complète des contractures.

Les points de repère de l'observation sont les suivants :

Entre le 12 septembre. — Gangrène du pied.

16 septembre. — Amputation sus-malléolaire.

22 septembre. — Tétanos injection, intra-cérébrale.

24 septembre. — Amputation de la cuisse.

27 septembre. — Ecartement des mâchoires à 2 cm. 1/2.

29 septembre. — Nuque et mâchoires moins raides.

1^{er} octobre. — Retour du malade dans la salle commune.

15 octobre. — Guérison, disparition des contractures.

OBSERVATION IX

Thèse de Delvincourt (1898).

*Recueillie dans le service du D^r Vilon à l'hôpital civil
de Versailles. Guérison.*

F..., 47 ans, mineur, entre le 6 octobre 1898, dans le service chirurgical du D^r Vilon, pour une plaie par écrasement de la main gauche.

C'est un homme très robuste, sans autres antécédents, qu'une fièvre intermittente contractée au Havre en 1886.

Il travaillait depuis 2 jours aux terrassements de la ligne du Champ de Mars-Moulineaux, lorsque le 6 octobre à 11 heures du matin, étant occupé avec ses camarades à soulever une énorme poutre, il fait un mouvement à la suite duquel il tomba et eut la main gauche écrasée par la pelle de bois. Il entre à l'hôpital le

jour même. A son entrée nous constatons une plaie contuse très profonde, occupant la moitié interne de la main.

Les deux métacarpiens sont fracturés, les tendons sont en partie respectés, et le blessé peut exécuter des mouvements de flexion et d'extension des doigts.

Traitement. — Bains de sublimé deux fois par jour.

Pansements humides.

Les jours suivants la partie centrale de la plaie se mortifie et s'élimine. Pas de fièvre.

15 octobre. — Neuf jours après le blessé signale à son voisin une certaine difficulté dans la mastication mais ne nous avertit pas.

16 octobre. — Le fait nous est signalé, le malade peut à peine écarter les mâchoires.

Il attribue cette gêne à une raideur des muscles du plancher de la bouche. Nous constatons effectivement de la contracture des mylo-hyoïdiens et du peaucier.

Les masséters sont également contracturés, mais la douleur à ce niveau n'existe pas. Pas de dysphagie pour les liquides. Difficulté extrême pour avaler une bouchée de pain imperceptible.

Cette entrave à la déglutition tient probablement à la constriction considérable des mâchoires ; ce n'est donc pas une dysphagie d'origine pharyngée ou œsophagienne.

Les muscles de la face sont contracturés, les rides exagérées donnent l'impression du rire sardonique, pas de raideur du cou ou du dos. Matin, temp. 36°, pouls 76, resp. 16.

Etat général excellent.

Le diagnostic du tétanos est posé, il est confirmé par le

D^r Borrel de l'Instituteur Pasteur que l'on appelle immédiatement.

L'intervention est aussitôt décidée, à 3 h. 15 de l'après-midi. Le malade est chloroformisé ; remarquons de suite que la narcose n'ayant pas été complète, il a pu se rendre parfaitement compte de tout ce qu'on lui fit. Après avoir pratiqué au point ordinaire une incision de un centimètre de long, M. le D^r Vilon perce au moyen du foret un petit trou dans la boîte osseuse. L'épaisseur de l'os étant considérable, il est obligé à plusieurs reprises de mobiliser le curseur ; il éprouve d'ailleurs très nettement la sensation de perforation incomplète en percutant avec la mèche du perforateur ; le blessé s'est parfaitement rendu compte des mouvements nécessités par la trépanation sans en éprouver la moindre gêne, non plus que l'introduction de l'aiguille dans la substance cérébrale : 3 cmc. 1/2 de sérum sont injectés aussi dans l'hémisphère en 7 minutes par le D^r Vilon.

Avant que l'aiguille soit enfoncée nous notons :

Pouls 96. Resp. 37.

Au moment de la piqûre, pouls 66, Resp. 25.

Puis pouls 64, resp. 24.

Ces phénomènes de ralentissement du pouls et de la respiration avaient déjà été notés par Haeckel et Reynès. Nous notons également une transpiration au niveau du thorax. L'injection pratiquée ensuite dure 6 minutes, pouls 64, resp. 23.

A la fin de l'opération dort profondément, M. le D^r Borrel nous fait remarquer que la respiration est purement diaphragmatique, les intercostaux semblent contracturés. Il nous semble plus vraisemblable d'attribuer le fait à la faible amplitude respiratoire que l'on constate souvent dans le chloroforme.

Après l'injection. — Pouls 60, resp. 20. A 5 heures le malade

se réveille, pas de céphalalgie. Temp. 36°8, pouls 68, resp. 20. Les contractures sont au même point. Pas de raideur de la nuque :

Nota : Sous le chloroforme, la plaie a été soigneusement brossée et désinfectée, l'amputation n'est pas jugée nécessaire, le malade reçoit 40 centimètres cubes de sérum en injection sous-cutanée.

6 h. du soir. — Temp. 37°2. Pouls 80. Resp. 16. 7 h. Temp. 37°4. Pouls 84. Resp. 16.

Légère lourdeur de la tête.

Insomnie, anurie, transpiration abondante. Le malade boit sans difficulté une cuillerée de lait. 8 heures. Temp. 37°6, pouls 82, resp. 16. 9 heures, temp. 37°9, pouls 84, resp. 18.

Bain local de sublimé suivi d'un attouchement à la teinture d'iode dédoublée et d'un pansement humide.

Pas d'urine. Etat stationnaire 10 heures. Temp. 37°6, pouls 78. Resp. 17, 11 h. Temp. 37°8, pouls 80, resp. 18.

17 octobre, minuit. — Temp. 37°8, pouls 79, resp. 16. 1 heure du matin. Temp. 37°6, pouls 78, Resp. 16.

3 h. du matin. Resp. 16. Temp. 37°4. Pouls 81.

5 h. du matin. Temp. 37°5, pouls 80. Resp. 16.

7 h. du matin. Temp. 37°5, pouls 82. Resp. 16.

Le malade n'a pas dormi de la nuit mais il ne souffre nullement.

A 7 h. du matin 250 grammes d'urine.

5 h. du soir. Temp. 37°8, pouls 84, resp. 18.

Injection de 10 cent. c. de sérum antitétanique.

18 octobre 9 h. matin. Temp. 37°8. Pouls 83, resp. 18.

2 h. soir. Temp. 38°2, pouls 105, resp. 16.

La contracture des masséters s'est accentuée, le malade n'ayant

presque pas de dents, les gencives sont appliquées étroitement, l'une contre l'autre.

Grâce à l'absence de canines peut s'alimenter au moyen d'un tube de caoutchouc. Il n'a but ces derniers 24 heures que 1 litre de lait et un demi-litre de bouillon.

4 heures, Temp. 37° , pouls 84. Resp. 66, 6 heures soir, Temp. $37^{\circ},8$, pouls 114. Resp. 20.

Constipation : Eruption scarlatiniforme au niveau du tronc et des membres inférieurs. Pas d'arthralgie, intelligence intacte, un peu d'excitation, le malade est loquace et chante. Injection de 20 cent. ³ de sérum.

19 octobre. — Minuit, Temp. $37^{\circ},4$, pouls 80, resp. 18.

9 heures matin, Temp. $37^{\circ},2$, pouls 85, resp. 18.

Le malade a bu depuis la veille 2 litres $1/2$ de lait et 1 $1/2$ litre de bouillon. Il n'urine cependant pas 750 grammes en 24 heures. Ces urines sont troubles laissant un dépôt très épais d'urate, pas d'albumine.

Midi, temp. $37^{\circ},2$, pouls 88, resp. 20, 5 heures, Temp. $37^{\circ},2$, pouls 96, resp. 24. Injection de 30 cent. ³ de sérum.

Le malade accuse des douleurs très vives au niveau des masséters, le trismus est toujours complet. Toux réflexe incessante par accumulation de crachats dans l'arrière-gorge. Légère douleur dans le dos, mais pas de difficulté dans la flexion du tronc.

20 octobre. — 7 heures matin, temp. $37^{\circ},2$, pouls 94, resp. 24.

9 heures matin, Temp. $37^{\circ},2$, pouls 88, resp. 20.

2 heures soir, Temp. $37^{\circ},2$, pouls 92, resp. 22.

6 heures soir, Temp. $37^{\circ},7$, pouls 100, resp. 24.

Le malade n'a pas dormi de la nuit, il a toussé continuellement. La quantité des urines des dernières 24 heures est de 900 grammes. Injection de 15 cent. ³ de sérum.

Douche rectale suivie d'une évacuation expresse.

21 octobre. — 10 h. 1/2 matin, Temp. 37°,4, pouls 96, resp. 24.

2 heures soir, temp. 37°,8, pouls 104. resp. 24.

Les crampes dans les masséters sont toujours très pénibles, la quantité des urines n'est pas de 600 grammes bien que le malade ait bu trois litres de lait.

La plaie pansée soigneusement est complètement détergée et marche vers la cicatrisation.

22 octobre. — Matin, temp. 37°,1, pouls 104, resp. 24.

Soir, temp. 38, pouls 108, resp. 24.

Les crampes continuent. Quantité des urines 600, selles copieuses et spontanées.

23 octobre. — 9 h. matin, temp. 37°, 9, pouls 112, resp. 24.

Soir, temp. 38°,2, pouls 110, resp. 28.

La nuit a été calme, malgré la transpiration, les crampes persistent et sont accompagnées de contractions classiques fibrillaires dans les membres inférieurs. Le trismus diminue légèrement; il y a une tendance à l'écartement des mâchoires. Les muscles abdominaux antérieurs sont le siège d'une contracture que nous signalons pour la première fois mais qui a dû survenir peu après l'opération.

24 octobre. — Matin, temp. 37°,5, pouls 88, resp. 24.

Nuit calme, écartement des mâchoires de 1 cent. et demi.

Urines 1250 grammes. La malade boit par jour 4 litres de lait.

25 octobre. — Matin, temp. 37°,5, pouls 88, resp. 28.

Nuit agitée, crampes très douloureuses, persistance de la contracture abdominale, sueurs profuses sudamina.

Urines 1850 grammes.

26 octobre. — Temp. 37°,4, pouls 84, resp. 24. Soir, temp. 37°,5, pouls 88, resp. 20.

Nuit calme, suppression des bains de sublimé, pansement composé de compresses bouillies recouvertes de vaseline boriquée. Poudre de Lucas-Championnière.

L'aspect de la plaie est magnifique. Bourgeons et anus rose vif. Urines 2400 grammes, troubles sans albumine.

27 octobre. — Matin, temp. $37^{\circ},5$, pouls, 86, resp. 24.

Soir, temp. $37^{\circ},9$ pouls 96, resp. 24.

L'écartement des maxillaires est de 2 cent. et demi. Les crampes ont disparu. La contracture abdominale persiste.

28 octobre. — Matin, temp. $37^{\circ},2$, pouls 84, resp. 24.

Soir température $37^{\circ},5$, pouls 88, respiration 24.

Urines 2400 grammes.

4 novembre. — La plaie bourgeonne rapidement. L'écartement des mâchoires atteint 3 cm. Les crampes ont disparu. Le malade commence à s'alimenter de façon substantielle, il prend du lait, des purées, de la viande hachée. La contracture abdominale a notablement diminuée mais persiste.

Les points de repère de cette observation sont les suivants :

6 octobre. — Plaie de la main.

15 octobre. — Difficulté dans la mastication.

16 octobre. — Trismus. Injection intra-cérébrale.

17 octobre. — Contracture des droits abdominaux.

18, 19, 20 octobre. — Persistance des phénomènes.

23 octobre. — Diminution légère du trismus.

27 octobre. — Ecartement de 2 cm.

1^{er} novembre. — Alimentation semi-solide.

4 novembre. — Alimentation solide, disparition du trismus.

10 novembre. — Guérison définitive. Régularisation de la plaie.

OBSERVATION X

Communiquée par M. le Dr Richelot.

*Laparotomie. Tétanos. Injections intra-cérébrales de
sérum anti-tétanique. Mort.*

Mme B..., 52 ans, est opérée par M. Richelot le 30 avril 1898, pour une énorme tumeur polykystique de l'ovaire gauche remplissant l'hypochondre de ce côté, l'épigastre et prolongeant dans le petit bassin.

L'opération est rapidement faite et n'offre aucun incident.

Le 6 mai au soir, elle présente un peu de raideur de la mâchoire. Le 7 trismus avec dysphagie et douleur de la nuque, dans la soirée, une crise violente d'opisthotonos avec cyanose et menaces d'asphyxie.

Le 8. -- Une nouvelle crise dans la matinée; MM. Roux et Marmorek sont priés par M. Richelot de venir voir la malade, et sont auprès d'elle à 7 heures du soir.

A leur arrivée le trismus et la raideur de la nuque sont très marqués, le pouls est à 130-140, la température à 38°5. La malade a des spasmes laryngés assez fréquents, qui apparaissent aussitôt qu'on lui met du liquide dans la bouche. Pendant ces crises la face est cyanosée.

L'agitation de la malade est considérable elle est angoissée et redoute les accès de suffocation.

Vers huit heures, on administre le chloroforme. De chaque côté de la ligne médiane à 6 centimètres environ de celle-ci, dans

la région frontale, on pratique avec un foret un trou capable de laisser passer l'aiguille de la seringue de Pravaz.

On injecte de chaque côté 2 centimètres cubes et demi de sérum antitétanique, en faisant pénétrer l'aiguille à 4 ou 5 centimètres de profondeur, et en faisant durer l'injection environ 8 minutes. La malade se réveille lentement : elle gémit un peu, sans être agitée.

On recommande le plus strict repos.

Une demi-heure environ après l'injection de sérum, la malade succombe dans un spasme laryngé, sans crise violente.

L'autopsie de la tête est pratiquée 24 heures après la mort. On distingue à peine les deux points d'entrée de l'aiguille à la surface de la dure-mère. Aucune hémorrhagie sous les méninges.

A la coupe du cerveau, on voit du côté gauche une fine strie sanguine tout le long du trajet de l'aiguille.

Du côté droit, même strie aboutissant, en pleine matière blanche, à un petit caillot sanguin, gros comme un pois. L'aiguille a pénétré dans la seconde circonvolution frontale.

OBSERVATION XI

Communiquée par M. le Dr Louis Beurnier.

Injection intra-cérébrale de sérum antitétanique. Mort.

La malade qui fait le sujet de cette observation, Mme X..., âgée de 40 ans, couchée au lit n° 8 de la salle Berth à l'hospice de la Salpêtrière, est ainsi cataloguée comme pensionnaire de cet établissement : Tabès. Douleurs fulgurantes intenses. Morphomanie. Cachexie nerveuse, progressive et assez rapide.

La partie de l'observation antérieure à l'intervention de M. le Dr Beurnier lui a été communiquée par M. Cointe, interne des hôpitaux, et est ainsi conçue :

Le 5 octobre 1898. — Dans la soirée, Mme X... éprouve de la difficulté à ouvrir la bouche, survenant surtout par instants. Le 6 octobre la situation reste la même, et aucun phénomène nouveau ne se manifeste. Le 7, elle est prise d'un trismus permanent ; elle ne peut écarter les arcades dentaires de plus d'un centimètre. Ce trismus s'exagère de temps à autre par accès.

Le 8 octobre. — Le trismus est exagéré, et les arcades dentaires ne peuvent plus être séparées l'une de l'autre. En outre, les muscles de la nuque sont devenus rigides ; le trapèze et le sterno-cléido-mastoïdien se dessinent nettement sous la peau.

Abandonnée à elle-même, la tête se penche fortement en arrière, et cette position est très douloureuse, aussi la malade est-elle obligée de la tenir continuellement baissée en la soutenant à l'aide de ses mains. On ne note qu'une très faible raideur des muscles du dos ; les membres sont absolument indemnes. Le peaucier du cou, contracturé, se dessine sous la peau, et il existe une contracture très légère des muscles de la face, notamment de l'orbiculaire des lèvres.

Cet état de contracture s'exagère par moments sous formes de crises douloureuses. De plus, dans la nuit du 7 au 8, la malade a été prise plusieurs fois d'étouffements. Elle n'est amenée dans le service de M. Déjerine que le 8 au soir, le service de chirurgie de l'hôpital se trouvant fermé à cette époque.

Le diagnostic de tétanos est immédiatement posé.

Cependant il est impossible de trouver une porte d'entrée appréciable du côté de la tête ou de la face. Mais Mme X... huit jours auparavant, a fait une chute dans la rue et s'est légèrement

écorché le genou. L'écorchure, très minime et très superficielle, ne présente aucune rougeur à son pourtour. Deux autres causes peuvent être incriminées : d'abord, la malade porte un dentier très mal compris et dont les rugosités ont pu occasionner des écorchures, que le trismus ne permet pas de constater ; ensuite Mme X... morphinomane invétérée a fait elle-même chaque jour quatorze injections sous-cutanées au niveau des cuisses (chaque injection contient 0,03 centigrammes de chlorhydrate de morphine). Aucune de ces piqûres ne permet de supposer l'infection à son niveau.

Le 8. — A 9 heures du soir, l'état est le même. Cependant la raideur des muscles de la nuque semble s'être exagérée.

De suite, on institue le traitement suivant :

1° 16 injections de morphine, de 0,02 chacune, dans les 24 heures ;

2° 1 lavement ainsi composé :

Hydrate de chloral 4 grammes

Chlorhydrate de morphine 0,04 centigrammes.

Jaune d'œuf n° 1

Eau..... 125 grammes

Le 9 octobre. — A 5 heures du matin, l'état est toujours le même ; mais les crises tétaniques sont plus violentes, plus douloureuses et généralisées aux quatre membres. Dans la nuit la malade a pu un peu dormir sous l'influence du chloral ; elle est allée à la selle, mais n'a pu prendre que difficilement du lait au moyen d'un tube de caoutchouc introduit dans la bouche en passant dans l'intervalle des dents très serrées par suite de la contracture. A ce moment, les crises bulbaires semblent avoir augmenté d'intensité ; il existe par moments de véritables attaques de dyspnée, et l'on peut compter 40 à 45 mouvements respiratoires par minute ;

puis tout rentre dans l'ordre durant quelques heures. Le pouls reste petit, parfois affolé, avec une moyenne de 130 battements par minute. Les crises dysphagiques sont réveillées par chaque tentative que fait la malade pour avaler une gorgée de liquide.

Devant l'extension rapide des phénomènes tétaniques, M. Picard, interne de garde, tente, après ponction lombaire et évacuation de 20 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien. L'inoculation de 40 centimètres cubes de sérum anti-tétanique. L'inoculation est poussée en quinze minutes lentement et progressivement au moyen de la seringue de Roux. Durant l'inoculation, il ne s'est produit ni phénomène douloureux local ni réveil des crises bulbaires. Le pouls et la respiration n'ont changé ni de rythme ni de fréquence. Cette inoculation fut faite à 10 heures du matin.

L'état ne s'étant pas amélioré vers 3 heures et allant au contraire toujours en s'aggravant, M. Comte et M. Sicard pensèrent qu'une injection intra-cérébrale de sérum anti-tétanique devait être tentée et firent chercher le chirurgien de garde, pour leur donner son avis à ce sujet et pratiquer cette opération s'il la jugeait utile.

M. Beurnier qui accourut pensa, après un examen minutieux de la malade et la communication des renseignements ci-dessus développés, que cette injection était la seule ressource qui restât et qu'on devait la tenter immédiatement. Il la pratiqua donc, après les préparatifs et les précautions antiseptiques d'usage.

Estimant que le lieu de l'injection n'avait point d'importance, il injecta le liquide par une ouverture bilatérale pratiquée au niveau d'une ligne unissant le milieu des deux apophyses mastoïdes, à 3 centimètres environ en dehors de la ligne médiane. Par chacune de ces ouvertures il introduit la grosse aiguille de la serin-

gue spéciale et injecte 4 centimètres cubes de sérum anti-tétanique, qu'il pousse lentement en 5 minutes. Donc, 8 centimètres cubes ont été introduits.

Pendant cette opération, pratiquée sous l'anesthésie chloroformique, ni la respiration, ni le pouls ne subirent la moindre modification.

Pendant toute cette journée, le chloral et la morphine furent continuées aux mêmes doses qu'auparavant.

Le 10 octobre, l'état de la malade, local et général, semble un peu meilleur, bien qu'elle soit encore un peu sous l'influence du choc opératoire. Les contractures n'ont pas augmenté, les crises tétaniques sont plus rares et moins généralisées. Ces membres ne deviennent plus rigides. Cependant le pouls est toujours mou, un peu inégal et fréquent.

Il n'y a plus eu d'accès de dyspnée. On continue toujours, d'après l'avis du docteur Beurnier, le chloral et la morphine aux mêmes doses.

Le matin du 11 octobre, la situation a malheureusement complètement changé.

La malade est dans le coma, avec une respiration un peu stertoreuse. La révolution est complète ; la contracture des mâchoires a disparu. On cesse le chloral et la morphine.

A 5 heures du soir, la malade est à l'agonie : on fait deux injections de caféine. Mort à minuit.

L'autopsie pratiquée le 13 octobre à 8 heures du matin, n'a donné que très peu de renseignements utiles.

La moelle et la bulbe ne présentent rien à signaler. Au niveau de l'encéphale, la trépanation à gauche a consisté simplement, comme nous l'avons dit, à pratiquer un orifice infundibuliforme dans la paroi osseuse. Par l'orifice minime fait à cette table, on

a pu très justement passer l'aiguille. On ne retrouve même pas sur la dure-mère ou sur la substance cérébrale la trace de la piqûre. A droite, la couronne de trépan a été appliquée et on a enlevé une rondelle osseuse.

La pie-mère cérébrale, sur toute son étendue, mais surtout au niveau des lobes occipitaux, est extrêmement vascularisée. Il n'y a aucun exsudat à la surface.

OBSERVATION XII

Communiquée par M. le Dr Chaput. Un cas de tétanos, traité par l'injection intra-cérébrale de sérum antitétanique. Mort.

L. J..., âgé de 47 ans, vernisseur sur cuir, entre le 11 novembre 1898 à l'hôpital Tenon, salle Seymour.

Dimanche matin 6 novembre, le malade en voulant couper un morceau de bois s'enfonce un clou à la partie interne du poignet gauche, d'une profondeur de 2 centimètres environ ; le clou n'est pas resté dans la plaie qui a d'ailleurs très peu saigné. Un pansement a été fait par un pharmacien probablement avec de la teinture d'arnica ou plutôt un attouchement ; même traitement le lendemain.

Comme le malade souffre de sa plaie, il vient à la consultation de l'hôpital Tenon le 8 novembre ; on applique de la vaseline iodoformée au niveau de la plaie. Le jeudi 10 novembre, souffrant encore, il revient à la consultation ; comme on constate de l'œdème à la région du poignet, on fait un pansement humide. Le malade dit avoir eu une fièvre légère tous les jours précédents. Rien d'autre à signaler.

Le 11 novembre. — Après une bonne nuit, le malade se ré-

veille avec de la céphalalgie ; il a, dit-il, la sensation que « son gosier est rétréci » ; il boit alors une tasse de café chaud, il sent un quart d'heure après que « sa mâchoire se serre ». Plus tard encore « le cou s'est tendu » et le malade revient à la consultation ; il prend une voiture, non que ses jambes soient contracturées, mais parce que la position de la tête en arrière le gêne considérablement. Il a pu dans la matinée boire un bol de bouillon.

A son entrée à l'hôpital on constate qu'il est atteint de trismus, il peut parler mais avec une certaine gêne ; la tête est en épisthotonos.

Rien du côté des yeux ni des muscles de la face. Rien du côté du tronc.

Le ventre est souple. Il n'a pas de contractures des muscles du bras. Légère contracture des adducteurs de la cuisse. Grincements de dents. Pas de sueurs, respiration normale, temp. 37°, pouls 88.

L'anesthésie au chloroforme ne fait pas cesser les contractures. Injection intra-cérébrale au niveau des lobes frontaux de sérum antitétanique. Incision curviligne à 8 cent. de l'apophyse orbitaire externe à gauche, couronne de trépan de 2 cent. de diamètre, injection à travers la dure-mère de 5 seringues de Pravaz de sérum ; chaque injection est poussée très lentement et à des niveaux différents (1 cent. demande environ 5 minutes). Même chose à droite où on n'injecte que 3 cent. c.

9 heures du soir : pouls 84.

10 heures du soir : injection sous-cutanée dans la cuisse gauche de 10 cent. c. de sérum antitétanique (du 20 octobre 1898).

Nuit calme. Pas de crises convulsives. Injection de morphine.

12 novembre. — A 5 heures du matin, le malade demande à uriner, émission de 300 cent. c. d'urine environ.

A 8 heures, pouls 100; temp. $38^{\circ},4$; à 9 h. $1/2$, pouls 120, temp. $38^{\circ},6$.

Le malade parle difficilement; le trismus est moins prononcé, mais la contracture des muscles de la nuque est la même; elle s'est étendue en outre aux muscles du tronc et de l'abdomen.

Rien du côté des membres supérieurs.

Impossibilité d'avaler. De temps à autre, spasmes glottiques qui se terminent par l'expulsion de mucosités.

Gastrotomie. — L'anesthésie, commencée à l'éther, est continuée au chloroforme. Au cours de l'opération on constate que le trismus et la contracture de la nuque sont et demeurent moins prononcés.

A midi et à 2 heures le malade a une crise convulsive d'une durée de 3 minutes environ; il a une dyspnée très marquée et se cyanose.

Emission d'urine involontaire dans la journée.

A 5 h. $1/4$, nouvelle crise de convulsions classiques, qui dure 7 à 8 minutes environ, pendant laquelle le malade se cyanose, et à laquelle il succombe.

La température rectale, prise un quart d'heure après la mort, est de $40^{\circ},5$.

Autopsie le 14 novembre 1898. — Extraction de la moelle et du cerveau qui apparaissent rouges et congestionnés par places. Pas de grosse altération extérieure.

Les viscères sont normaux.

L'examen du poignet gauche, lieu de l'inoculation, montre qu'il est tuméfié. Néanmoins, pas de pus dans l'articulation ou dans les interstices musculaires.

OBSERVATION XIII

*Communiquée par M. le Dr Chaput. Tétanos, trépanation
et injection intra-cérébrale. Mort.*

T... E... 39 ans, pépiniériste à Vitry ; excellente santé habituelle.

Le samedi 4 février, à 9 heures du matin, sa main est prise entre la roue de sa voiture et un écrou du frein, il en résulte une plaie par arrachement de la face dorsale, à lambeau triangulaire supérieur, découvrant les tendons du médius et de l'annulaire. En raison de la proximité du lieu de l'accident il va se faire panser immédiatement à l'hospice d'Ivry où on lui fit trois points de suture au crin de Florence. Il retourne se faire panser les mardi et mercredi suivant. Le jeudi 9 au matin, il reprend un peu de raideur dans la mâchoire qui va s'accroissant jusqu'à déjeuner qu'il a quelque peine à effectuer. Il commence à s'inquiéter, mais ne dit rien et sort l'après-midi pour visiter des travaux jusqu'à 5 heures. Il lui est impossible de manger un petit gâteau sec qu'il prend pour comparer avec son état au déjeuner. C'est alors que M. le Dr Chevreau est appelé. Il le voit vers 6 heures. **A** ce moment la mâchoire est nettement prise ; en forçant on arrive à introduire un bouchon en liège entre les dents et on peut explorer la bouche et la gorge. On constate une rougeur assez intense du voile du palais ; un peu de raideur de la nuque.

Le pansement enlevé, on trouve le point de suture inférieur rompu et des décollements de chaque côté du lambeau et dans les gânes des doigts intéressés. Les sutures sont enlevées, la main trempée dans un bain additionné d'eau de Javel, puis toute la plaie est passée au permanganate de potasse, et la main est en-

veloppée avec une compresse humide au sulfate de zinc. Temp. 36°, 8. Le malade se couche et commence à prendre un gramme de chloral toutes les deux heures. A dix heures du soir, inoculation de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique puis de 0.02 centigrammes de morphine. La nuit est relativement bonne, la matinée du vendredi 10 également ; le malade sommeille ; à 2 heures première crise généralisée ; Temp. 38° 8 ; la contracture de la nuque est considérable, celle de la mâchoire est complète. A 4 heures, inoculation de 10 centimètres cubes de sérum. 7 heures : Temp. 36° 7, pouls 90 ; même état jusqu'à 11 heures à l'arrivée du docteur Chaput ; à ce moment paupières serrées, rictus sardonique, trismus, contractures de la nuque. Raideur du tronc en opisthotonos, raideur des membres droit. Pas de dysphagie. Temp. 36° 7, pouls 116. Resp. calme ; le malade crache souvent et difficilement. Introduction de 6 centimètres cubes de sérum antitétanique dans les lobes antérieurs du cerveau, et de 70 centimètres cubes dans les flancs.

Vendredi 10 février, à minuit, le pouls est à 120. Le samedi matin, 11 février, Temp. 38°, pouls 130. Les crises convulsives surviennent régulièrement toutes les heures et toute la journée, plus ou moins fortes ; à midi Temp. 38° 6 ; à 8 heures du soir Temp. 39°, pouls 130. A minuit survient une crise convulsive qui emporte le malade.

Le samedi au matin, la plaie avait été pansée à la teinture d'iode.

On a aussi donné des lavements d'eau salée ; l'urination s'est maintenue jusqu'au bout ; sueurs abondantes.

L'autopsie n'a pas été faite,

OBSERVATION XIV

Communiqué par M. Veau, interne de M. le Dr Reclus. Inoculation préventive sous-cutanée et inoculation intra-cérébrale de sérum nilétanique. Mort (Résumé).

Le nommé B. . . J., brasseur, âgé de 44 ans, est entré à Laënnec dans le service de M. le Docteur Reclus le 17 août 1898.

Il avait eu quelque temps auparavant la main prise entre un fût et le sol, et était venu se faire panser à la consultation de l'hôpital Laënnec, à ce moment il présentait une plaie très étendue sur la face palmaire de la main et une autre plus petite sur la face dorsale.

On constatait en même temps la luxation métacarpo-phalangienne des quatre derniers doigts, luxation dont la réduction fut facile. Les plaies furent lavées et désinfectées soigneusement et l'on fit un pansement humide. Par mesure de prudence, étant données la localisation des plaies, leur nature et les circonstances dans lesquelles elles avaient été produites, on fit une injection préventive de 20 cm³ de sérum antitétanique par la voie sous-cutanée.

Le malade revint plusieurs fois se faire panser et dix jours après l'injection préventive, il fut admis à l'hôpital, les plaies n'ayant aucune tendance à la cicatrisation.

Le lendemain soir de son admission il avait de la raideur de la nuque, et une certaine gêne dans les mouvements de la mâchoire. Après une nuit assez calme il se réveilla présentant les symptômes suivants : raideur des muscles de la nuque et du dos, corps en opisthotonos ; écartement des mâchoires difficile, rictus ; le thorax et l'abdomen sont indemnes, les membres également,

La température est à 38° le pouls à 100, la respiration est normale.

On décide de lui faire une injection intra-cérébrale et à 11 heures du matin il est opéré en présence de M. Borrel de l'institut Pasteur.

L'opération se passe sans incident, mais dans l'après-midi tous les symptômes s'accusent en même temps qu'apparaissent de la dysphagie et de la dyspnée. Les crises convulsives apparaissent et d'abord espacées, elles se rapprochent de plus en plus. La température est à 39°, le pouls à 120 et la respiration à 25. Le pronostic devient très sombre.

Enfin, le 21 août vers quatre heures du matin, le malade après une nuit agitée, a une syncope et meurt.

OBSERVATION XV

*Tétanos confirmé. Injection intra-cérébrale de sérum antitétanique.
Insuccès (D^r François Hue).*

Il s'agissait d'un enfant de onze ans qui, en tombant d'un arbre, s'était fait une fracture par décollement épiphysaire de l'extrémité inférieure du radius gauche. Le fragment supérieur sortait par une plaie de la face palmaire et s'était souillée de terre. L'interne de garde fit, dès l'entrée, la résection de l'extrémité du fragment, réduisit et draina après un vigoureux nettoyage au sublimé.

Malgré ces précautions, la suppuration apparut et devint vite fétide, ce qui m'obligea à drainer de part en part. Cependant, l'œdème bronzé qui entourait la plaie s'étendait bientôt à l'avant-bras, et gagnait même tout le bras, faisant craindre l'apparition d'une septicémie suraiguë,

La température montait et, le sixième jour, l'enfant commençait à avaler difficilement. Je ne pus agir que le huitième jour. Le trismus et la roideur de la nuque existaient depuis la veille; si bien que l'injection eut lieu au moins vingt-quatre heures après l'apparition de ces deux symptômes.

Sous le chloroforme, je pratiquai de chaque côté, sur le frontal, à 7 centimètres au-dessus de l'apophyse orbitaire externe, deux petits lambeaux allant jusqu'à l'os et à base inférieure. Un trou à la tréphine m'amena sur la dure-mère, de chaque côté, et l'injection fut faite au moyen de la seringue de Roux, permettant d'instiller goutte à goutte.

A droite, j'incisai la dure-mère; à gauche, cela me parut inutile, la transparence de cette membrane permettant d'éviter les veines de la pie-mère. De chaque côté, nous injectâmes 4 centimètres cubes en 6 minutes, soit 12 centimètres cubes en 12 minutes environ. De plus, aussitôt après, on injecta 20 centimètres cubes du même sérum à la cuisse. Les plaies furent suturées, pansées, et l'enfant reporté dans son lit. Je dois dire que cette intervention me parut des plus simples, des plus inoffensives et des plus rapides à exécuter.

Le malade, parfaitement réveillé, parla à son entourage comme avant et parut avoir des crises moins violentes. Cependant, vers le soir, la température avait monté; elle dépassait 40°,6 et le malade succombait dans une crise plus généralisée que les autres.

A l'autopsie, nous trouvâmes sur la pie-mère une ecchymose de la grandeur d'une pièce de un franc d'un côté, de cinq francs de l'autre.

Elles siégeaient sur la partie latérale et moyenne du lobe frontal, vers l'extrémité antérieure des circonvolutions, entre la

deuxième et la troisième à droite ; sur la partie antérieure de la deuxième à gauche.

De chaque côté, on trouvait dans l'épaisseur de la substance blanche une cavité de la capacité d'une noisette environ, à parois lisses avec piqueté hémorrhagique, paraissant faites par écartement et non par dilacération. A gauche, la cavité contenait un caillot sanguin du volume d'un pois, les deux cavités siégeaient à peu près à un centimètre de l'extrême pointe des ventricules latéraux.

OBSERVATION XVI

Tétanos traumatique. Injection intra-cérébrale. Mort.

Le lundi 21 novembre, M, le Dr Routier fut demandé pour traiter un tétanique chez lequel la maladie s'était déclarée le samedi précédent.

Ce malade était âgé de 43 ans ; il n'avait pas d'antécédents à noter. Quelque temps auparavant il avait eu la main gauche prise entre le sol et un fût ; il en était résulté des plaies contuses qui, douze jours après l'accident, avaient nécessité la section de la phalange de l'index. Il présentait en outre une plaie à la paume de la main.

Ce malade, quand M. Routier le vit, avait 120 pulsations, 28 respirations ; le trismus était à son maximum, l'opisthotonos très prononcé ; le tout était aggravé par un emphysème et de la toux avec impossibilité de cracher. A l'arrivée du Dr Routier, le malade était en outre couvert de sueurs.

Il avait eu dans la journée un ou deux accès de spasme de la glotte en buvant. M. le Dr Routier injecte à minuit 4 centimè-

tres cubes de sérum double dans chaque hémisphère cérébral et 100 grammes de sérum ordinaire sous la peau de l'abdomen, suivant la technique de l'institut Pasteur que M. Borrel avait très obligeamment montrée à M. le Dr Routier.

Six heures après, le malade parut être un peu mieux, mais le 22 novembre à minuit, vingt-quatre heures après l'injection, il était mort.

OBSERVATION XVII

Dr H. Folet (Société de chirurgie, Séance du 7 décembre 1898).

Charretier de cinquante-neuf ans, entré dans mon service de l'hôpital Saint-Sauveur à Lille, pour un traumatisme des deux jambes : fracture sans plaie de la jambe droite, plaie par écrasement du pied gauche, par le passage d'une roue de lourde voiture.

Onze jours plus tard, le 17 octobre, le malade se plaint de difficulté pour avaler et d'un peu de fièvre. Le lendemain matin, trismus accentué, raideur de la nuque; élévation thermique modérée : 37^o,8. Sueurs, agitation.

Le 19. — Au matin, avec l'aide de mon collègue, le Dr Calmette, directeur de l'Institut Pasteur à Lille, je pratique, vers l'angle antéro-interne de chacun des pariétaux, une minuscule trépanation, une perforation crânienne, par laquelle, une fine aiguille-trocart est enfoncée de cinq centimètres dans la substance cérébrale; 5 grammes de sérum antitétanique sont injectés lentement de chaque côté. Aucun autre traitement.

Je revois le malade dans la soirée. La température à 38^o.

L'état général est mauvais. Agitation. Délire. Pouls à 140. Sueurs profuses. Mort dans la nuit.

Autopsie des deux hémisphères cérébraux absolument négative.

OBSERVATION XVIII

Forgue et Roger (Société de Chirurgie, séance du 14 décembre 1898). Guérison.

Le nommé Mathieu, 32 ans, agriculteur, se blesse, le 1^{er} juin, en labourant : une des pointes de l'instrument s'enfonce dans le gros orteil gauche, au niveau de l'articulation de la première et de la seconde phalange. Malgré cette blessure, il continue quelques instants son labour. Après six ou sept jours de repos, il reprend son travail, et le continua jusqu'au 3 juillet.

Dans la journée du 4 juillet, il ressentit dans la jambe gauche des douleurs irradiées jusqu'à la cuisse. Le 5, ces douleurs s'aggravèrent, en même temps, le malade éprouvait une certaine raideur dans les muscles de la nuque et de la mâchoire. Le 6 juillet, le Dr Roger (d'Agde), trouve un trismus très net et un commencement de contracture au niveau des muscles de la nuque : le pouls est à 110. Température 37°,6. Le traitement clinique fut prescrit d'urgence : Isolement : chloral et bromure à la dose quotidienne de 10 grammes, 4 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Dans les journées du 7 et du 8, l'état se maintint sans aggravation : le 10, trois injections sous-cutanées de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique furent faites dans la journée et dans la nuit. Le 11, on fait trois nouvelles injections de 10 centimètres cubes. Pas de résultat appréciable : le trismus persis-

taît ; la contracture de la nuque gagnait les muscles du dos ; la respiration était gênée et superficielle : il y avait de la dysphagie. Pouls 120. Température 38°,4.

Dans la journée du 12, trois nouvelles injections de 10 centimètres cubes. Nul résultat ; le trismus est plus accentué, les muscles du dos se tétanisent : la contracture gagne les membres inférieurs. Pouls 120. Température 38°,5.

Le lendemain 13 juillet, aggravation telle de tous les symptômes que la situation du malade paraît désespérée : le patient est en opisthotonos, il présente des crises convulsives violentes et fréquentes ; le masque sardonique est très net ; la contracture a gagné une partie des muscles de l'abdomen et de la poitrine ; la respiration est anxieuse, la déglutition impossible. Les docteurs Forgue, Roger, Biscous et Bedos considèrent le malade comme perdu, étant données l'aggravation soudaine de ce cas qui paraissait devoir évoluer d'une façon chronique et la généralisation de l'intoxication tétanique. L'injection intra-cérébrale de sérum antitétanique est proposée, comme ultime ressource, aux parents qui l'acceptent.

La tête est rasée et aseptisée : malgré toutes précautions de douceur, ce simple soin détermine sept crises convulsives violentes. L'anesthésie chloroformique a été mal supportée : dès les premières inhalations, sont survenus des phénomènes d'asphyxie très menaçants.

Suivant les règles indiquées par Quénu, dans son observation première, nous faisons, à droite et à gauche, deux petits trous de trépan, et injection à six ou sept centimètres de profondeur, du côté droit, 6 centimètres cubes du côté gauche, 7 centimètres cubes en y mettant sept à huit minutes et en prenant garde de

répandre une partie du liquide sous les enveloppes cérébrales avant de retirer complètement l'aiguille.

L'opération avait lieu à 5 heures. De 5 à 7 heures, le malade a eu 30 crises convulsives provoquées par le plus léger bruit, par le simple frottement des draps du lit. La température est à 39°, le pouls à 120, la respiration très superficielle. Entre 7 et 11 heures les crises demeurent très fréquentes; on compte 38 secousses convulsives graves dans ce court laps de temps. Mais, à partir de 3 heures du matin, les crises commencent à s'espacer; la respiration devient plus aisée; la contracture des membres inférieurs tend à disparaître. Le soir du 14 juillet, l'amélioration tend à s'accentuer; les crises sont rares; il semble que la raideur des muscles de la colonne vertébrale diminue; et le malade peut faire quelques mouvements de latéralité de tronc dans son lit. En même temps que l'on insiste sur le chloral et le bromure, on fait dans la journée du 14, deux injections de 10 centimètres cubes de sérum antitétanique.

Dans la nuit du 14 au 15 juillet, le malade a pris un sommeil de quelques heures. Le 15, la température est de 37°,8, le pouls est ramené à 84: la dysphagie a presque disparu et le malade a pu prendre plusieurs bols de lait. Les secousses convulsives ont disparu; le malade peut ouvrir la bouche; le rictus a diminué; il ne persiste que de la raideur dans les muscles du cou et de la nuque, mais on note une excitation cérébrale très vive. Le lendemain, 16 juillet, l'amélioration est très grande, le rictus a cédé, le cou a perdu sa rigidité, la température est à 37°,5, le pouls à 80, la respiration à peu près normale. Mais l'excitation cérébrale persiste. Dans les journées des 17 et 18 juillet, la raideur de la nuque achève de disparaître; le malade peut s'asseoir dans son lit. A partir du 20, le patient s'alimente, dort profondément

et peut se lever quelques heures dans la journée. Après le 2 juillet, la guérison peut être considérée comme complète.

OBSERVATION XIX

Tétanos traumatique avéré, injections intra-cérébrales de sérum antitétanique. Mort. (Observation de M. le Dr Bousquet).

Le nommé X..., âgé de 35 ans, du village de Beauregard-l'Evêque, était occupé, le 12 juin 1898, à rentrer du foin et, pour revenir au village, il était monté sur sa voiture, lorsqu'un cahot violent le projeta sur le sol. En se relevant, X..., qui avait senti une vive douleur à la main droite, s'aperçut qu'il avait une plaie au niveau de l'articulation de la phalange avec la phalangine de l'auriculaire droit ; de plus, le doigt, à ce niveau, était déformé. Sans s'inquiéter outre mesure de sa blessure, notre homme rentre chez lui et fait mettre, par ses parents, un pansement quelconque sur cette plaie, se réservant de la soumettre ultérieurement à l'examen de son médecin.

Cinq jours après, le dimanche au soir, il est pris de gêne dans les mouvements de la mâchoire ; le lendemain, il a de la peine à séparer l'une de l'autre les arcades dentaires, et le 21, il va consulter notre confrère, M. le Dr Lacroix, de Pont-du-Château.

Ce dernier prescrit un pansement antiseptique sur la plaie et une potion au chloral ; le soir même il nous prévient de l'accident et il est convenu que le malade nous sera envoyé au plus tôt.

Il arrive le 22 juin, à la maison de santé de l'Hôtel-Dieu. Nous trouvons un homme vigoureux, auquel le trismus ne permet plus d'écarter les dents, et dont la figure est contracturée par un rictus sardonique des plus accentués.

Les muscles de la nuque, du dos et de l'abdomen sont aussi contracturés et dès que l'on touche le lit sur lequel repose X... surviennent des convulsions qui lui donnent des crises terribles d'opisthotonos.

Nous télégraphions immédiatement à notre ami, le Dr Roux, pour le prier de nous envoyer du sérum, et faisons suivre notre dépêche d'une lettre dans laquelle nous décrivons l'état de notre malade.

M. Roux étant bsent l e 22, de l'institut Pasteur, il nous envoie le sérum le 23 seulement et fait suivre son envoi d'une lettre d'où nous extrayons le passage suivant : « Je fais des vœux pour
« que ton malade guérisse, et tu as raison de tenter l'injection,
« mais le cas me paraît trop avancé pour que l'on puisse compter
« sur une guérison. L'injection intra-crânienne ne réussit que
« jusqu'à un certain moment, elle est ensuite inutile. Elle permet
« d'intervenir après un laps de temps plus long que l'injection
« sous-cutanée, mais elle ne peut donner de résultats si trop de
« cellules sont bouchées ». Malgré ce pronostic peu rassurant, après avoir pris l'avis de plusieurs de nos confrères, nous pensons, M. le docteur Bide, qui m'assiste, et moi, qu'il faut tenter l'injection n'ayant pas le droit de refuser à ce malheureux sa dernière chance de salut.

Donc, le 24 au matin, le malade est endormi ; à 10 heures, nous faisons au point classique, à droite et à gauche, un trou de trépan, et, avec une longue aiguille enfoncée, pratiquons de chaque côté une injection suivant tout le rituel opératoire que Roux a pris la peine de nous donner dans sa lettre ; nous profitons du sommeil de notre malade pour lui amputer la phalange bien au-dessus de sa plaie.

Avant l'opération, la température du patient est de 38°,5, le

pouls bat 134 fois par minute, nous comptons 24 respirations dans le même laps de temps.

Pendant l'opération, le pouls très régulier descend à 80. Immédiatement après l'opération, la température a baissé, elle est de 37°,2.

A 2 h. 1/2 du soir, le thermomètre monte à 39°,1, le pouls est à 140. On compte 30 respirations à la minute.

Le soir à 7 heures, le pouls est à 132, la température à 38°,8. Le nombre des mouvements respiratoires est de 20.

Le malade, réalisant les prévisions du savant sous-directeur de l'Institut Pasteur, succombe à dix heures du soir.

DISCUSSION DES OBSERVATIONS.

Cette discussion sera très courte ; nous voulons simplement faire ressortir quelques points importants qui peuvent servir pour apprécier la valeur curative de la méthode ou pour son emploi.

Dans la première observation nous remarquons le peu de rapidité avec lequel s'est développé le tétanos ; il nous paraît donc qu'ici l'on avait affaire à une forme chronique, qui peut-être eût guéri sans injection intracérébrale. Autre remarque qui peut avoir son importance pour l'évolution clinique post-opératoire de ce cas ; on a fait le brossage des plaies et elles ont été antiseptisées avec soin. Il nous semble que ceci doit avoir fait beaucoup pour la guérison. Notons enfin qu'il n'y eut pas de

troubles psychiques et que les symptômes des tétanos continuèrent encore à progresser pendant quelques jours. Selon nous, cette observation ne nous paraît pas très concluante sur la valeur de la méthode.

Dans l'observation II, où nous avons affaire au contraire à une forme aiguë d'un tétanos, probablement d'origine interne puisqu'il n'y a pas de porte d'entrée visible, notons l'insuccès de la méthode ; il est vrai que cette observation n'a pas une bien grande valeur critique, puisque le sérum antitétanique ne paraît pas avoir pénétré dans la substance cérébrale du côté droit et qu'à gauche on a observé une zone de ramollissement assez étendue.

L'observation III nous présente une forme chronique de tétanos, quoiqu'il semble y avoir eu une poussée aiguë vers la fin. En tout cas elle n'est pas non plus très concluante malgré la guérison. Notons qu'il y eut des troubles psychiques post-opératoires ; notons également la cicatrisation d'ulcères variqueux qui avaient servi de porte d'entrée.

Encore un insuccès chez le malade qui fait l'objet de l'observation IV ; c'est que là nous avons affaire à une forme grave, un tétanos aigu, et, ce qui assombrissait le pronostic chez un athéromateux.

Guérison avec l'observation V ; c'est un tétanos chronique avec des symptômes peu accentués qui ont du reste permis pendant quelques jours une erreur de diagnostic.

Avec l'observation VI, c'est la terminaison fatale 48 heures après l'intervention, 84 heures après le début symptomatique. A noter l'origine peut-être équine de ce cas.

Observation VII : échec; les partisans de la méthode intra-cérébrale en rejettent la faute sur l'intervention qui fut trop tardive et sur l'association du bacille de Nicolaïer avec des bacilles septiques.

L'observation VIII, nous montre une forme spéciale de tétanos, le tétanos post-opératoire. La guérison est-elle imputable à la méthode de MM. Roux et Borrel ou à l'amputation qui fut pratiquée deux jours après l'injection intra-cérébrale? Nous n'en savons rien; peut-être même cette forme eût-elle guéri avec les traitements ordinaires. Ici encore impossible de porter une conclusion ferme favorable à la méthode.

L'observation IX nous présente un cas d'intervention précoce avec guérison; elle aurait pu être concluante si le brosseage et l'antisepsie de la plaie avec les pansements répétés ne venaient en partie masquer l'action de l'injection intra-cérébrale. Ne peut-on pas craindre en effet de lui rapporter une guérison qui ne lui appartiendrait pas.

Avec l'observation X, nouvel insuccès qu'on explique par l'intervention qui fut tardive alors que la marche de ce tétanos était suraiguë.

L'observation XI, malgré l'insuccès, est très intéressante: en effet il s'agit d'un cas de tétanos chez un morphomane; de plus on tenta, avant l'injection intra-cérébrale, la ponction lombaire avec injection sous-arachnoïdienne. Enfin dernier point à remarquer: le chirurgien estimant que le lieu de l'injection intra-cérébrale était indifférent, pratiqua la trépanation au niveau des lobes occipitaux.

Toujours insuccès avec l'observation XII, malgré la précocité de l'intervention et malgré qu'on eût fait la

gastrotomie pour permettre d'alimenter le malade dont la dysphagie était intense.

Observation XIII : insuccès dû à l'intervention trop tardive.

Observation XIV : insuccès malgré une intervention précoce.

Observation XV : insuccès, mais qui paraît attribuable à deux causes ; l'époque tardive de l'intervention et l'existence d'une infection septicémique surajoutée que dénotait l'œdème bronzé sans crépitation.

Observation XVI : insuccès, mais l'intervention fut tardive et le malade était emphysémateux, ce qui a peut-être précipité la terminaison fatale.

Observation XVII : insuccès ; on ne fit aucun autre traitement en dehors de l'injection intra-cérébrale ; la marche de ce tétanos fut aiguë.

Observation XVIII : guérison. Cette observation serait concluante si d'autres médications n'avaient pas été associées à l'injection intra-cérébrale.

Observation XIX : insuccès ; on peut le rejeter sur le retard qui fut apporté à l'intervention.

Toutes ces notions nous serviront tout à l'heure pour apprécier la valeur curative de la méthode de MM. Roux et Borrel.

CHAPITRE III

MANUEL OPÉRATOIRE DES INJECTIONS INTRA- CÉRÉBRALES. PRONOSTIC.

1° *Manuel opératoire.* — La technique de cette opération, qui fut précisée d'abord par M. Quénu, est fort simple.

Le malade est endormi au chloroforme, à l'éther ou même insensibilisé à la cocaïne. La région fronto-pariétale est rasée, savonnée, passée à l'alcool et au sublimé.

L'opérateur détermine sur le cuir chevelu le point où doit porter l'incision. Cette incision est faite d'après Quénu :
« On incise le cuir chevelu suivant une ligne courbe, à
« concavité antéro-inférieure, longue de 4 cm. et allant
« d'emblée jusqu'à l'os. Le centre de cette incision est
« situé sur le trajet d'une verticale passant par le bord
« antérieur de l'apophyse orbitaire externe, à 8 cm. de
« celle-ci. Le petit lambeau curviligne est rapidement
« disséqué et détaché de l'os avec la rugine ; deux pinces
« Kocher le tiennent relevé en arrière et en haut. » Il
faut alors perforer la boîte crânienne : pour cela MM. Roux
et Borrel ont imaginé un perforateur spécial, une drille

dont la mèche présente un calibre proportionné aux dimensions de l'aiguille, et est munie d'un arrêt pour limiter la pénétration ; on peut encore employer au lieu de ce perforateur une petite fraise ou un petit forêt à main.

« Le trou doit être pratiqué bien perpendiculairement à
« l'os, le conduit osseux guidera forcément la direction
« de l'aiguille, et il faut éviter les fausses routes dans la
« substance cérébrale.

« Le pertuis existe. On charge alors une seringue de
« Roux (de 10 cm. 3) d'un sérum antitétanique concentré.
« On les prépare extemporanément en dissolvant une cer-
« taine quantité de sérum sec dans du sérum antitétani-
« que ordinaire ou simplement dans de l'eau distillée. Le
« sérum sec étant un sérum double, c'est donc un sérum
« concentré à moitié qu'on emploie, ce qui permet d'en
« introduire seulement une quantité relativement faible.

« La seringue étant chargée et montée, munie de son
« caoutchouc et de son aiguille, on introduit cette dernière
« dans le pertuis osseux et on l'enfonce de 2 ou 3 centi-
« mètres dans la substance cérébrale. On la fixe au de-
« hors au moyen d'une pince confiée à un aide de façon
« à éviter les oscillations. On manœuvre alors le piston
« en imprimant à la vis de pression un mouvement de
« rotation toutes les dix secondes environ. De la sorte
« l'injection est poussée lentement, goutte à goutte et doit
« durer de cinq à dix minutes. On introduit ainsi trois
« centimètres cubes et demi de liquide dans chaque hé-
« misphère.

« Puis l'aiguille est retirée lentement, la plaie est su-

« turée avec un crin de Florence, obturée avec de l'ouate
« aseptique et du collodion.

« L'opération, répétée du côté opposé, dure en tout à
« peine une demi-heure » (Lereboullet).

2° *Pronostic*. — Un fait important est celui de l'innocuité presque complète de l'opération, de la tolérance du cerveau pour l'aiguille et le liquide si on ne lèse aucun vaisseau. Les troubles psychiques notés consécutivement ont été passagers. Il faudrait donc tenter le traitement de Roux et Borrel, dans tous les cas de tétanos et l'instituer aussi rapidement que possible, pour pouvoir en juger définitivement la valeur ; car, comme nous allons le voir à présent, les cas que nous connaissons ne sont pas suffisants pour nous éclairer sur ce point.

Mais avant d'aborder cette question des résultats thérapeutiques de la méthode intra-cérébrale, disons quels étaient ceux fournis par les autres traitements : on admet généralement qu'avec eux la mortalité moyenne du tétanos était de 70 pour 100 environ, quoique certains auteurs, comme Behring, donnent une mortalité, beaucoup trop forte, de 80 à 90 pour 100, alors que d'autres en donnent une autre, beaucoup trop faible, de 24 pour 100 (Albertyoni). En prenant le chiffre moyen de 70 pour 100, on arrive à une mortalité de 14 pour 20.

Or, l'ensemble de nos observations fournit une mortalité à peu près égale, puisque nous avons un total de 13 morts sur 19 tétaniques traités par la méthode intra-cérébrale. Est-ce à dire pour cela qu'il faille condamner la méthode, bien que, jusqu'à ce jour, elle ne nous ait pas

donné grands bénéfices ? Nous ne le pensons pas ! nous disons au contraire qu'il faut attendre des faits nouveaux pour juger de sa valeur. En effet notre statistique, pour imposante qu'elle soit déjà, ne peut nous servir de base : les succès qu'elle enregistre ne sont pas convainquants et les insuccès ne paraissent pas suffisants pour condamner les injections intra-cérébrales ; c'est du moins ce que nous avons essayé de faire ressortir dans les courtes remarques qui suivent sur nos 19 observations.

Nous y avons montré en effet que tous les succès sont très discutables, soit que l'on ait eu affaire à des tétanos chroniques qui n'auraient pas eu besoin des injections intra-cérébrales pour guérir, soit que l'association à ces injections de diverses autres médications (chloral, bromure, curettage et antiseptie des portes d'entrée, amputation) ait masqué les effets curatifs de la méthode de MM. Roux et Borrel. Les insuccès d'autre part ne sont pas plus capables d'entraîner notre conviction ; en effet ils ont trait, pour la plupart, à des cas à pronostic grave, à évolution rapide. Or, nous savons, MM. Roux et Borrel l'ont dit eux-mêmes, que le succès par la méthode intra-cérébrale n'est que pour les cas moyens ; nous savons aussi que l'intervention doit être très précoce pour réussir, enfin qu'elle n'a aucune chance chez les tétaniques qui ont des phénomènes bulbaires ou dont l'état des contractures est associé à d'autres états pathologiques (artério-sclérose par exemple), qui assombrissent singulièrement le pronostic. Or, parmi tous nos insuccès, nous en cherchons vainement un qui n'ait rien à voir avec toutes ces conditions.

Ceci dit, on voit qu'il est bien difficile de conclure soit dans un sens soit dans l'autre. La question reste entière et il faut attendre de nouvelles observations pour être fixé définitivement.

CONCLUSIONS

I. — La toxine tétanique est un poison sur la nature duquel on n'est pas encore très bien fixé; on admet généralement qu'elle est de nature albuminoïde et voisine des diastases.

II. — Si l'on envisage la sensibilité apparente des différentes espèces animales à la toxine tétanique, on trouve que les animaux les plus sensibles sont la souris, le cobaye, le lapin, l'homme. La sensibilité réelle diffère car alors le cheval vient en tête de ligne, suivi par le cobaye et la chèvre.

III. — Les doses de toxine nécessaires pour produire le tétanos expérimental varient avec le lieu de l'introduction et avec les différentes espèces animales.

IV. — Dans tout tétanos en voie d'évolution, la toxine tend à disparaître de l'organisme infecté que ce soit pendant l'incubation ou après l'apparition des symptômes.

V. — Différentes hypothèses ont été faites pour expliquer la disparition de la toxine tétanique. Aucune n'est véritablement satisfaisante.

VI. — Les effets histologiques de la toxine tétanique sont très discutés et les lésions du système nerveux central dans le tétanos sont présentées comme caractéristi-

ques par les uns, tandis que les autres leur refusent tout caractère spécifique.

VII. — Les théories faites pour expliquer le mécanisme de l'action de la toxine tétanique peuvent se ramener à deux types : le type physique et le type chimique. Aucune n'est à l'abri des critiques.

VIII. — Il y a deux sortes d'immunisation : l'immunisation active ou directe, durable, et l'immunisation passive, par intermédiaire, peu durable.

IX. — Les caractères physico-chimiques et les réactions biologiques de l'antitoxine sont peu connus.

X. — L'antitoxine est formée aux dépens de la toxine pour les uns, aux dépens de l'organisme pour les autres. La seconde théorie paraît la plus plausible.

XI. — L'action de l'antitoxine sur la toxine n'est pas très connue ; on tend à admettre actuellement que l'antitoxine agit, non en neutralisant la toxine tétanique, mais en exerçant à côté de celle-ci une action de sens contraire, de telle sorte que ses effets nocifs ne peuvent plus se produire.

XII. — On explique l'immunisation active par l'accoutumance au poison ; l'antitoxine n'apparaîtrait dans le sang que quand les cellules nerveuses de l'animal seraient déjà accoutumées au poison et capables de lui résister victorieusement.

XIII. — Dans l'immunisation passive, l'injection de sérum antitétanique n'agit pas en neutralisant le poison, mais en donnant aux cellules la force de lui résister ; pourtant certains auteurs prétendent que cette action neutralisante existe.

XIV. — La sérothérapie antitétanique préventive a fait ses preuves et doit être admise.

XV. — La sérothérapie curative en injections sous-cutanées n'a donné que des résultats discutables.

XVI. — La sérothérapie curative en injections intracérébrales ne paraît pas avoir répondu à ce qu'on en attendait, comme le prouvent les statistiques et l'analyse des observations récentes.

XVII. — Quoi qu'il en soit, étant donnée l'innocuité de l'opération, nous pensons qu'il faut, toutes les fois que l'on est en présence d'un tétanos, employer immédiatement cette méthode, le succès dépendant toujours, en matière de sérothérapie, de la précocité de l'intervention.

XVIII. — En effet on admet qu'il faut faire l'injection intra-cérébrale dans les trente-six heures au moins qui suivent le début des contractures, si l'on veut obtenir un résultat favorable. Les résultats expérimentaux de MM. Roux et Borrel sont du reste en accord avec cette opinion.

XIX. — La théorie ne nous fournit pas des raisons bien nettes du peu de résultats donnés jusqu'à présent par la méthode intra-cérébrale à moins d'admettre certaines théories, comme celle de Courmont et Doyon par exemple, qui ne sont rien moins que prouvées, mais qui pourraient expliquer certains échecs de cette méthode.

XX. — Il est pourtant un point qui pourrait fixer l'attention et donner une explication de la différence des résultats obtenus en clinique humaine et dans les laboratoires; c'est que, alors que chez l'homme la toxine tétanique disparaît vers le milieu de l'incubation, chez le cobaye, ani-

mal sur lequel ont porté surtout les recherches de MM. Roux et Borrel, on la retrouve encore dans son organisme en plein tétanos déclaré ; de nouvelles recherches sont nécessaires sur ce point.

XXI. — On tend à admettre actuellement que la méthode intra-cérébrale, qui donne des résultats favorables dans certains cas de tétanos déclaré, est complètement inefficace dans les cas où l'on a des symptômes bulbaires, que le pouls dépasse 110 pulsations.

XXII. — Quoi qu'il en soit, il faut attendre, avant de se prononcer sur la valeur de la méthode de Roux et Borrel qu'un nombre beaucoup plus considérable de faits soit venu nous permettre d'établir une statistique imposante ; seule l'accumulation des observations pourra nous permettre de formuler un jugement éclairé.

Vu par le Président de la thèse

LANDOUZY

Vu par le Doyen :

BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-recteur de l'Académie de Paris :

GRÉARD

BIBLIOGRAPHIE

SANCHEZ-TOLEDO ET VEILON. — Société de biologie, académie de médecine expérimentale, 1890.

SANCHEZ-TOLEDO. — Société de biologie, 1891.

VAILLARD. — Société de biologie, juillet 1891.

VAILLARD ET VINCENT. — Annales de l'Institut Pasteur, 1891, page 1.

VAILLARD ET ROUGET. — Annales de l'Institut Pasteur, 1892, page 385, et 1893, page 755.

J. COURMONT ET DOYON. — Congrès de Liège, 1892; société de biologie 24 décembre 1892, 21 octobre 1893, 11 mars, 10 juin, 8 juillet 1893; 20 novembre 1897; 26 mars, 14 mai, 15 octobre 1898; congrès de Montpellier, avril 1898; Archives de physiologie, 1896.

METCHNIKOFF. — Annales de l'Institut Pasteur, 1897, page 801; Annales de l'Institut Pasteur, 1898, pages 81 et 263.

ROUX ET BORREL. — Annales de l'Institut Pasteur, 1898, page 225.

A. MARIE. — Annales de l'Institut Pasteur, 1897, page 591; 1898, page 91.

D'ARSONVAL et CHARRIN. — Académie des sciences, 25 juillet 1898.

- CHARRIN. — Société de Biologie, 1898, pages 262 et 308.
- WASSERMANN et TAKAKI. — Berl. Kl. Wochen., 1898, n° 5.
- ROGER et JOSUÉ. — Société de Biologie, 19 mars et 26 nov. 1898.
- DECROLY. — Annales de Pharmacodynamie, 1898, vol. IV, fasc. 5-6.
- MARINESCO. — Société de Biologie, 4 juillet 1896 et 27 juillet 1897; Presse médicale, 1897; Congrès de Moscou, 1897.
- MARINESCO et CHANTEMESSE. — Presse médicale, 29 janvier 1898.
- GOLDSCHREIDER et FLATAU. — Deut. med. Wochen., 17 mars 1898.
- NAGEOTTE et ETTLINGER. — Presse médicale, 1898, page 146; Société de Biologie, 22 janvier 1898.
- LANDAU. — Presse médicale, 1898.
- BEHRING et KITASATO. — Deut. med. Wochen., 1890, n° 49.
- KITASATO. — Congrès de Londres, 1891.
- VAILLARD. — Annales de l'Institut Pasteur, 1892, pages 224 et 676.
- ROUX et VAILLARD. — Annales de l'Institut Pasteur, 1893, page 65.
- VINCENZI. — Deut. med. Wochen., 1898, p. 534.
- LANDOUZY. — Les Sérothérapies, Carré et Naud, 1897.
- BEHRING et KITASATO. — Semaine médicale, 1890, page 452.
- TIZZONI et CATTANI. — Sur l'antitoxine du tétanos. Rif. medica. 5 juin 1891.
- TEISSIER. — Du tétanos, Semaine médicale 1893.
- DELYNCOURT. — Contribution à l'étude du traitement du tétanos par les injections intra-cérébrales d'antitoxine, thèse de Paris, nov. 1898.
- NOCARD. — Application du sérum antitétanique au traitement du tétanos déclaré chez le cheval. Etudes expérimenta-

les, Ac. de médecine 1897 ; Sérothérapie préventive chez les animaux. Acad. de médecine, juillet 1897, page 109.

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ DE CHIRURGIE. — Année 1898, n^{os} 33, 34, 35, 36 et 37.

LEREBOULLET. — Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie, février 1899, n^o 13.

SICARD. — Société de Biologie 12 nov. 1898.

CHAUFFARD ET QUÉNU. — Presse médicale, 18 juin 1893.

BACALOGU. — Gazette des hôpitaux, 21 juin 1898.

GARNIER. — Presse médicale, 24 août 1898.

ROBERT. — Presse médicale, 31 août 1898.

OMBREDANNE. — Presse médicale, 3 sept. 1898.

HECKEL et REYNES. — Presse médicale, 7 sept. 1898.

DELMAS. — Presse médicale, 17 sept. 1898.

PECHOUTRE. — Thèse de Paris, 1898.

RISPAL. — Congrès de Montpellier, 1898.

LE DANTEC. — Annales de l'institut Pasteur, 1892, p. 851.

NICOLAS. — Société de Biologie, 1893.

PESTANA. — Société de Biologie, 1891, p. 511.

